

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 445

LE SPINA BIFIDA APERTA LOMBAIRE.

**Etude préliminaire sur 3 années
1976 - 1977 - 1978 :**

- de son incidence**
- de son pronostic**
- de sa prévention**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Novembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth ROBERT-GNANSIA

née le 23 Octobre 1954

à TLEMCEM (Algérie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554205_0007

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1979 - N° 445

LE SPINA BIFIDA APERTA LOMBAIRE.

**Etude préliminaire sur 3 années
1976 - 1977 - 1978 :**

- de son incidence**
- de son pronostic**
- de sa prévention**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 Novembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth ROBERT-GNANSIA

née le 23 Octobre 1954

à TLEMCEN (Algérie)

LE SPINA BIFIDA APERTA LOMBAIRE

Etude préliminaire sur 3 années
1975 - 1977 - 1978 :

- de son incidence
- de son pronostic
- de sa prévention



THESE

présentée

A l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 22 Novembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Elisabeth ROBERT-GNANSIA

née le 23 Octobre 1954

à TLEMCEN (Algérie)

A OLIVIER, avec tout mon amour, pour toute la compréhension qu'il
me témoigne chaque jour.

A CELINE, que son sourire reste notre joie.

A mon PERE et A ma MERE, qui m'ont aidée avec tout leur coeur - qu'ils
trouvent ici le témoignage de mon amour et de ma
reconnaissance.

A la mémoire de JEAN-PIERRE.

A mes SOEURS, qui m'ont soutenue par leurs conseils et leur
complicité à tous les moments clés de ma vie.

A ma BELLE FAMILLE, qui m'est, par son affection et son attention
quotidienne une seconde famille.

Au Professeur Jacques Michel ROBERT,

Médecin des Hôpitaux de LYON,

Il nous a inspiré ce sujet de thèse.

Nous y travaillons depuis 2 ans. Le chapitre des dysraphies nerveuses lui est particulièrement cher, à plus d'un titre :

- Chef du Service de Génétique de l'Hotel-Dieu de LYON,
- Créateur du Centre régional d'Etude des Malformations,
- Directeur Scientifique de l'Institut Européen des Géo-mutations.

Nos liens de parenté font qu'il ne puisse siéger aujourd'hui dans notre jury qu'à titre d'invité.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grande tendresse filiale. Nous espérons ne jamais le décevoir.

AN UNUSUAL CASE OF ...

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

A notre Maître et Président de thèse :

Le PROFESSEUR CLAUDE LAPRAS -

Neuro-chirurgien des Hôpitaux de LYON -

Nous avons été passionnée par les entretiens qu'il nous a accordés,
Nous admirons profondément son savoir et son humanité,
et nous le remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

A nos JUGES :

- Le Docteur Jean Paul HAGUENAUER,
Maître de Conférences Agrégé,
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de LYON.

Notre séjour à sa consultation de l'Hôpital Neurologique a été riche en enseignements, et nous lui sommes très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de nos juges.

- Le Docteur Jean-Marie THOULON,
Maître de Conférences Agrégé,
Gynécologue Obstétricien des Hôpitaux de LYON.

Nous admirons son savoir et sa grande ouverture d'esprit, et nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

- Le docteur Pierre GUIBAUD,
Maître de Conférences Agrégé,
Médecin des Hôpitaux de LYON.

Nous nous faisons une joie d'avoir à collaborer avec lui, et nous lui exprimons toute notre gratitude pour avoir accepté de faire partie de notre Jury.

A nos MAITRES dans les Hôpitaux :

- Le Professeur Marcel PLAUCHU,

Il a marqué nos études médicales, et son enseignement nous restera en mémoire tout au long de notre vie de médecin.

- Le Professeur Michel LATARJET,

- Le Professeur Paul F. GIRARD,

- Le Professeur Jean NORMAND,

- Le Professeur Frédéric CHARVET,

- Le Docteur Pierre BUFFARD, Maître de conférences Agrégé.

A Madame Suzanne GUIBAUD,

Biologiste-Adjointe du C.H.R de LYON,

Elle nous a gentiment reçue et conseillée, qu'elle en soit vivement remerciée.

A Monsieur Alexandre BONJEAN,

Président de l'Union des Caisses centrales de la Mutualité
Agricole.

L'Institut Européen des Géno-mutations a été créé sous son
impulsion. Sans cette création, notre travail n'aurait pu trouver tous
ses développements.

Nous l'assurons de notre respectueuse et profonde gratitude.

Aux Docteurs Pierre STAGNARA

et Robert FAUCHET,

Membres du Conseil scientifique de l'Institut Européen des
géno-Mutations.

Ils connaissent les problèmes techniques et psychologiques causés
par le Spina Bífida Aperta. Nous souhaitons que la lecture de cette
thèse retienne leur intérêt. Nous sommes à leur entière disposition
pour les aider dans leur tâche au service de ces handicapés et de
leur famille.

Au Personnel de l'INSTITUT :

- Mademoiselle Marie Claude DURAND-DAMET
- Monsieur Jean Claude LABORIER,
- Madame PLOTON.

Avec mes remerciements pour leur aide et l'espoir d'une fructueuse
collaboration.

Au Professeur JAUBERT DE BEAUJEU,
Chirurgien des Hôpitaux de LYON
Président du Centre régional d'étude des malformations.

Au Docteur Madeleine DESSEMOND qui a organisé les enquêtes du
C.R.E.M de 1973 à 1978.

A tous les :

- gynécologues-obstétriciens,
- chefs de service de pédiatrie,
- pédiatres de maternité,
- médecins de Protection Maternelle et Infantile de la région

RHÔNE-ALPES.

Sans leur collaboration spontanée, attentive, bénévole, ce travail n'aurait pas été réalisable. Qu'ils soient vivement remerciés et assurés de notre sincère désir de développer encore notre collaboration médicale avec eux.

A nos Maîtres et Amis du Centre de Transfusion sanguine de LYON :

- Le docteur Bruno CHATAIN, Directeur.
 - à la mémoire du Docteur VITTOZ.
 - à l'équipe du service de Cytophérèse de l'hôpital Edouard-Herriot.
-

A Madame Elisabeth ROUGIER,

A Mademoiselle Martine PION.

du service de génétique de l'Hôtel-Dieu de LYON.

A Mademoiselle GUYOT,

A Madame FABRE, et à tout le personnel soignant de l'Unité 500 de
l'hôpital Neurologique de LYON.

A Madame ANTONI,

Secrétaire à la Maternité de l'Hôpital de La Croix-Rousse.

Toutes m'ont aidée avec une extrême gentillesse pour la
constitution des dossiers de cette thèse.

LE SPINA BIFIDA APERTA LOMBAIRE

(ÉTUDE PRELIMINAIRE DE SON INCIDENCE,
DE SON PRONOSTIC,
ET DE SA PREVENTION.)

TRAVAIL DE L'INSTITUT EUROPEEN DES GENO-MUTATIONS (I.E.G)
DU CENTRE RHONE-ALPES D'ETUDE DES MALFORMATIONS (C.R.E.M)
DES SERVICES DE NEURO-CHIRURGIE DE L'HOPITAL NEUROLOGIQUE
ET,
DU SERVICE DE GENETIQUE DE L'HOTEL-DIEU DE LYON

- PLAN -

INTRODUCTION.

1° DÉLIMITATION DU SUJET

2° MATERIEL D'ETUDE.

PREMIERE PARTIE :

DONNEES FONDAMENTALES

1.1. EMBRYOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

1.1.1. MORPHOGENESE DE LA MOELLE EPINIÈRE NORMALE

1.1.2. MORPHOGENESE DU SPINA BIFIDA

1.1.2.1 - SBO osseux

1.1.2.2.- Sinus pilonidal

1.1.2.3 - fistules sacro-coccygiennes

1.1.2.4 - méningocèle

1.1.2.5 - myéloméningocèle

1.1.3. DYSPLASIES EVENTUELLEMENT ASSOCIEES

1.1.3.1 - Notochordodysraphies.

1.1.3.2 - Anomalies du pôle céphalique

- anencéphalie

- araphie.

1.1.3.3.-Anomalies de la région occipito-cervicale

- Inienencéphalie,

- Klippel Feil,

- Arnold-Chiari.

1.1.3.4 - Anomalies du pôle caudal :

- tumeurs sacro-coccygiennes,

- appendice caudal,

- régression (agénésie sacro-coccygienne)

1.1.3.5 - Neurocrestopathies

1.2. ETIOLOGIE

1.2.1. INCIDENCE

1.2.2. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES.

- 1.2.2.1 - Facteurs d'environnement.
- 1.2.2.2 - Etudes génétiques.
- 1.2.2.3 - Conclusions

1.2.3. DOCUMENTS ORIGINAUX.

- 1.2.3.1 - Le C.R.E.M
- 1.2.3.2 - Le Clearinghouse
- 1.2.3.3 - L'I.E.G - tableaux d'observations
- 1.2.3.4 - résultats originaux et commentaires.

1.3. PATHOGENIE

1.3.1. RAPPELS HISTORIQUES

1.3.2. THEORIE SYNTHETIQUE

- 1.3.2.1 - Arguments tirés de la phylogénie
- 1.3.2.2 - Arguments tirés de l'histo-pathologie.
- 1.3.2.3 - Constatations de la tératogénèse expérimentale.
- 1.3.2.4 - Arguments tirés de l'épidémiologie
- 1.3.2.5 - Arguments tirés de la génétique :
 - animale
 - humaine.
- 1.3.2.6 - Conclusions.

DEUXIEME PARTIE :

DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION.

2.1. RAPPELS.

- 2.1.1 - clinique -
- 2.1.2 - Evolution -
- 2.1.3 - Traitement -
- 2.1.4 - Séquelles -

2.2. DOCUMENTS ORIGINAUX.

2.3. COMMENTAIRES

TROISIEME PARTIE :

PRÉVENTION ACTUELLE :

- 3.1. LE CONSEIL GENETIQUE CLASSIQUE.
3.2. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL.
3.3. RESULTATS PERSONNELS. - COMMENTAIRES.

QUATRIEME PARTIE :

- 4.1. LE DOSAGE DE L'AFP DANS LE SERUM MATERNEL,
4.2. RAPPORT COÛT - BENEFICE,
4.3. FACTEURS PSYCHIQUES - CONCLUSIONS ETHIQUES PERSONNELLES.

[illegible]

INTRODUCTION

- DÉLIMITATION DU SUJET -

Le Chapitre de la pathologie qu'il est convenu depuis BREMER (1937) de dénommer le Status dysraphicus se situe à un carrefour d'intérêts multiples : Embryologistes, histo-pathologistes, neuro-chirurgiens, pédiatres, et aujourd'hui généticiens et obstétriciens, sont appelés à collaborer et à définir des objectifs communs : mieux comprendre cette anomalie naturelle, redoutable dans ses formes majeures, mieux la traiter, et peut-être un jour, en réduire l'incidence.

Ce chapitre de la pathologie est très vaste. Nous avons limité notre étude au Spina bifida, et encore, à l'intérieur de ce sujet, nous avons été amenée à ne traiter que certains de ses aspects, inscrits dans l'actualité médicale.

- Nous n'évoquerons pas :

- . Les problèmes liés à l'accouchement d'un nouveau-né atteint de spina bifida,
- . Les indications thérapeutiques, ni les modalités du traitement chirurgical,
- . Les séquelles cérébrales, orthopédiques et urinaires.

- Nous avons éliminé de notre étude :

- . Les spina bifida autres que lombaires (formes occipitales, dorsales pures, sacrées, ainsi que les encéphalo-myélo-araphies totales)
- . Les spina bifida occulta (S.B.O) autres que ceux découverts à l'examen radiologique des sujets apparentés aux cas-index.

- Nous traiterons seulement des données recueillies au cours de trois années légales 1976 - 1977 - 1978, concernant le spina bifida aperta (S.B.A) lombaire (ou dorso-lombaire, ou lombo-sacré) grâce à la collaboration :

- Du CENTRE RHONE-ALPES D'ETUDE DES MALFORMATIONS (C.R.E.M) créé en 1965
intégré depuis 1978 dans la structure de l'INSTITUT EUROPEEN des GENO-
MUTATIONS (I.E.G) à LYON : 62 Observations numérotées de IEG/1 à IEG/62.

- Des SERVICES DE NEURO-CHIRURGIE de l'HOPITAL NEUROLOGIQUE DE LYON =
51 Observations numérotées de HN/1 à HN/51.

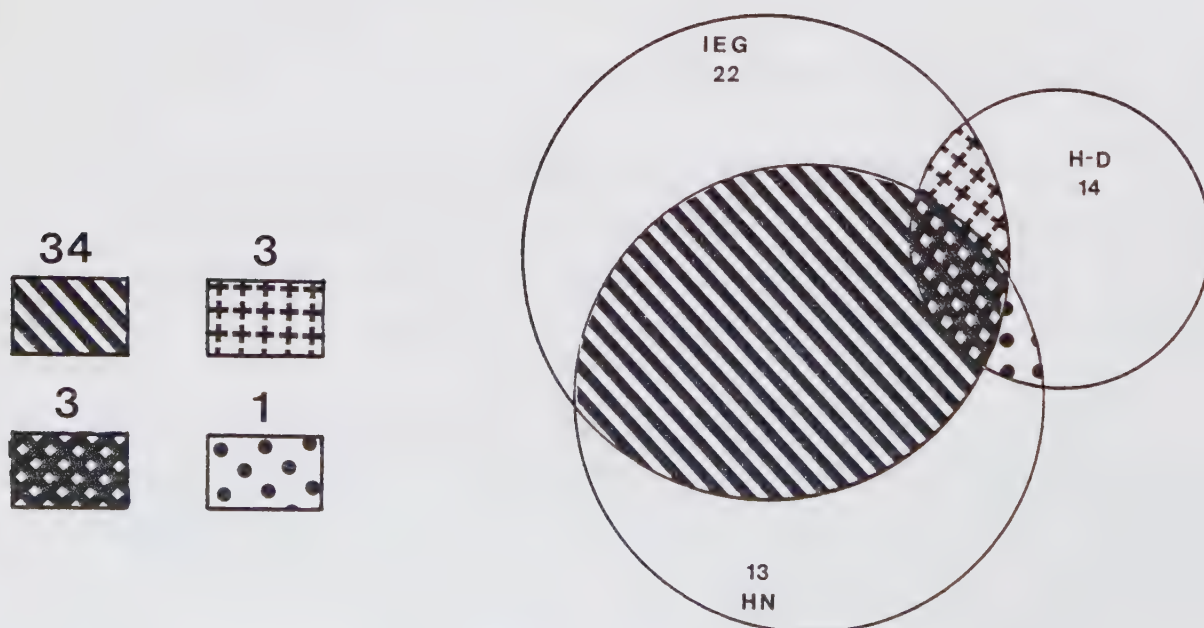
Des DOSSIERS DE DEMANDE DE CONSEIL GENETIQUE réunis dans le Service de Génétique
de l'HOTEL-DIEU de LYON : 21 dossiers numérotés de G/1 à G/21,

pour cette même période de trois années.

''
.,.

MATERIEL D'ETUDE

L'ensemble des observations étudiées n'est pas égal à la somme des
observations des trois séries I.E.G, H.N et G. Il existe en effet dans un
certain nombre de cas une superposition que nous avons schématisée ci-dessous :



SCHEMA N°1

Ce schéma fait apparaître 7 ensembles inégaux et correspondant aux cas index observés.

1- à l'Hôpital Neurologique exclusivement (HN) - ces SBA étaient originaires d'une région autre que la région RHONE-ALPES donc non recensés par le CREM. Par ailleurs, ils n'ont pas entraîné de demande de conseil génétique et ne figurent donc pas dans les dossiers du service de Génétique de l'Hôtel-Dieu (H.D.) : 13 observations.

2- à l'Institut Européen des Géo-Mutations (I.E.G.) exclusivement, ces SBA sont nés dans l'un des 8 départements de la région RHONE-ALPES (Ain - Ardèche - Drôme - Isère - Loire - Rhône - Savoie - Haute Savoie) ; Ou bien ils sont morts dès la naissance, ou ils n'ont fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale, ou ils ont été opérés ailleurs qu'à l'hôpital Neurologique. Ils n'ont pas entraîné de demande de conseil génétique et ne figurent donc pas dans les dossiers de service de Génétique de l'HOTEL-DIEU : 22 observations.

3- dans le Service de Génétique de l'HOTEL-DIEU (G.H.D.) exclusivement, les SBA ne sont pas nés dans la région RHONE-ALPES, donc ne sont pas recensés à l'I.E.G. - ils n'ont pas été opérés à l'Hôpital Neurologique. Certains des cas-index qui ont amené la famille (le couple parental généralement) à demander les conseils du généticien sont nés avant le 1er janvier 1976. Mais la consultation de Génétique a été donnée au cours de la période fixée des trois années 1976-1977-1978 : 14 observations.

4- cas observés à l'Hôpital Neurologique et nés dans la région RHONE-ALPES. Pas de conseil génétique : 34 observations.

5- cas recensés à l'Institut Européen des Géo-Mutations ayant bénéficié d'un conseil génétique à l'Hôtel-Dieu. Ils ne figurent pas dans la série de l'Hôpital Neurologique (morts-nés, enfants nés vivants non opérés, enfants opérés dans un autre hôpital que l'H.N.) : 3 observations.

6- observations de l'Hôpital Neurologique ayant entraîné une demande de conseil génétique, nés en dehors de la région RHONE-ALPES : 1 observation.

7- Cas nés dans la région RHONE-ALPES, donc recensés à l'I.E.G., opérés à l'Hôpital Neurologique, et ayant bénéficié d'un conseil génétique : 3 observations.

PREMIERE PARTIE

DONNEES FONDAMENTALES

1. 1. EMBRYOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

1.1.1 MORPHOGENESE DE LA MOELLE EPINIERE ET DE LA COLONNE VERTEBRALE NORMALE

Dans l'espèce humaine la gastrulation se déroule entre le 15° et le 21° jour. Des cellules ectoblastiques s'enfoncent dans l'ectoblaste pour former le troisième feuillet primordial de l'embryon le chordo-mésoblaste (CZYBA et Coll, 1971, ref 1) qui deviendra plaque chordale puis chorde dorsale ou notochorde.

Vers le 15° jour, dans l'axe de la plaque embryonnaire apparaît à la surface de l'ectoblaste un étroit sillon bordé de chaque côté d'un bourrelet : c'est la ligne primitive qui dès le 16° jour présente un renflement antérieur le Noeud de Hensen et un renflement postérieur plus discret, le noeud postérieur. Le 17° jour en avant du noeud de Hensen visible par transparence s'étend le prolongement céphalique de la ligne primitive.

Le 18° jour apparaît à ce niveau un nouvel épaissement ectoblastique, la plaque neurale, dont l'apparition marque le début de la NEURULATION. Plus large à l'avant, en forme de raquette, elle va, avec le recul relatif vers l'arrière de la ligne primitive, occuper enfin toute la longueur de la plaque embryonnaire.

Le 19° jour, la plaque neurale se creuse en une gouttière neurale dont les bords saillants constituent les crêtes neurales (TUCHMANN-DUPLESSIS et Coll, 1965, réf 3).

Le 21° jour la gouttière neurale commence à se former par la soudure de ses bords qui débute à sa partie moyenne puis progresse à la fois vers l'avant et vers l'arrière pour former le tube neural.

Au dessus du tube neural, l'ectoblaste rétablit sa continuité. Lorsque le tube neural est complètement formé, l'ectoblaste est plus volontiers qualifié d'épiblaste.

Au cours de la 4° semaine s'achève la neurulation. La soudure des bords de la gouttière neurale aboutit à la formation du tube neural qui reste cependant ouvert dans la cavité amniotique, à ses deux extrémités par un neuropore antérieur qui se ferme le 27° jour et un neuropore postérieur qui se ferme le 29° jour(figure1)

La notochorde, située au-dessous du tube neural, et au-dessus du feuillet entoblastique (qui sera à l'origine du tube digestif) commence sa régression. Faite de cellules vacuolisées et turgescentes (gelée chordale), entourée d'une mince gaine de collagène elle va être remplacée par l'ébauche du squelette vertébral et ne persistera chez l'adulte que dans le nucleus pulposus des disques intervertébraux et parfois persisteront aussi des amas cellulaires (au niveau du trou occipital et au niveau du sacro-coccyx) qui peuvent donner naissance à des tumeurs embryonnaires (chordomes).

Le squelette vertébral naît d'abord d'un sclérotome, partie inféro-interne d'un somite (l'autre partie du somite donnant le myotome et le dermatome). Les somites naissent par segmentation d'avant en arrière du méso-blaste para-axial et sont disposés par paires de part et d'autre du tube neural. L'embryon est dit métamérisé (Un métamère est défini par l'ensemble d'une paire de somites, de ses dérivés et des structures qui s'associent dans le même niveau transversal). Au 30° jour l'embryon humain comprend 30 paires de somites. Il en comprendra 44 paires vers le 40° jour.

En arrière de la 4° paire de somites, le tube neural forme le segment médullaire, à l'origine de la moelle épinière.

La moelle épinière est ainsi un organe segmentaire (POIRIER et Coll, 1973, réf 2) . A chaque niveau segmentaire (ou neuromère) correspond de chaque côté, droit et gauche, une racine motrice ventrale et une racine postérieure dorsale avec son ganglion rachidien. De part et d'autre de la partie du tube neural destinée à devenir la moelle, chaque colonne de mésoblaste para-axial se segmente de façon analogue : à chaque neuromère correspond, à droite et à gauche, un somite. Chaque somite se divise en trois parties de dedans en dehors :

- le sclérotome (à l'origine de la colonne vertébrale),
- le myotome (à l'origine des muscles striés prévertébraux, dorsaux et intercostaux),
- le dermatome (à l'origine du tissu conjonctif de la peau de cette région).

Initialement les masses de sclérotome issues de la partie interne des somites viennent entourer la chorde et sont situées au même niveau que les segments médullaires. Ultérieurement, les corps vertébraux vont se constituer à partir des masses de sclérotome (ou blastèmes pré-vertébraux) mais avec un décalage d'un demi-segment.

En effet, la moitié inférieure d'un blastème prévertébral fusionne avec la moitié supérieure du blastème sous-jacent tandis que la chorde régresse et qu'il n'en persiste plus qu'une minime partie (futur nucleus pulposus) au niveau de chaque disque intervertébral. De cette façon les racines antérieures et postérieures peuvent sortir du canal rachidien au niveau des trous de conjugaison situés entre les vertèbres à hauteur des disques intervertébraux.

L'arc postérieur des vertèbres faisant suite en arrière à chaque corps vertébral provient du mésenchyme situé entre le tube neural et l'épiblaste. Sa formation est induite par le tube neural.

Par la suite, la croissance du canal rachidien progressera beaucoup plus vite que celle de la moelle , d'où l'obliquité croissante de haut en bas des racines rachidiennes qui doivent parcourir un trajet de plus en plus long dans le canal rachidien pour gagner leur trou de conjugaison. L'extrémité inférieure de la moelle proprement dite se situe alors au niveau de L1.

Bien que la métamérie s'atténue ensuite par les associations intersegmentaires, la formation des plexus, le recouvrement des zones radiculaires adjacentes et la pousse des membres, la moelle n'en reste pas moins un organe nerveux fondamentalement segmentaire.

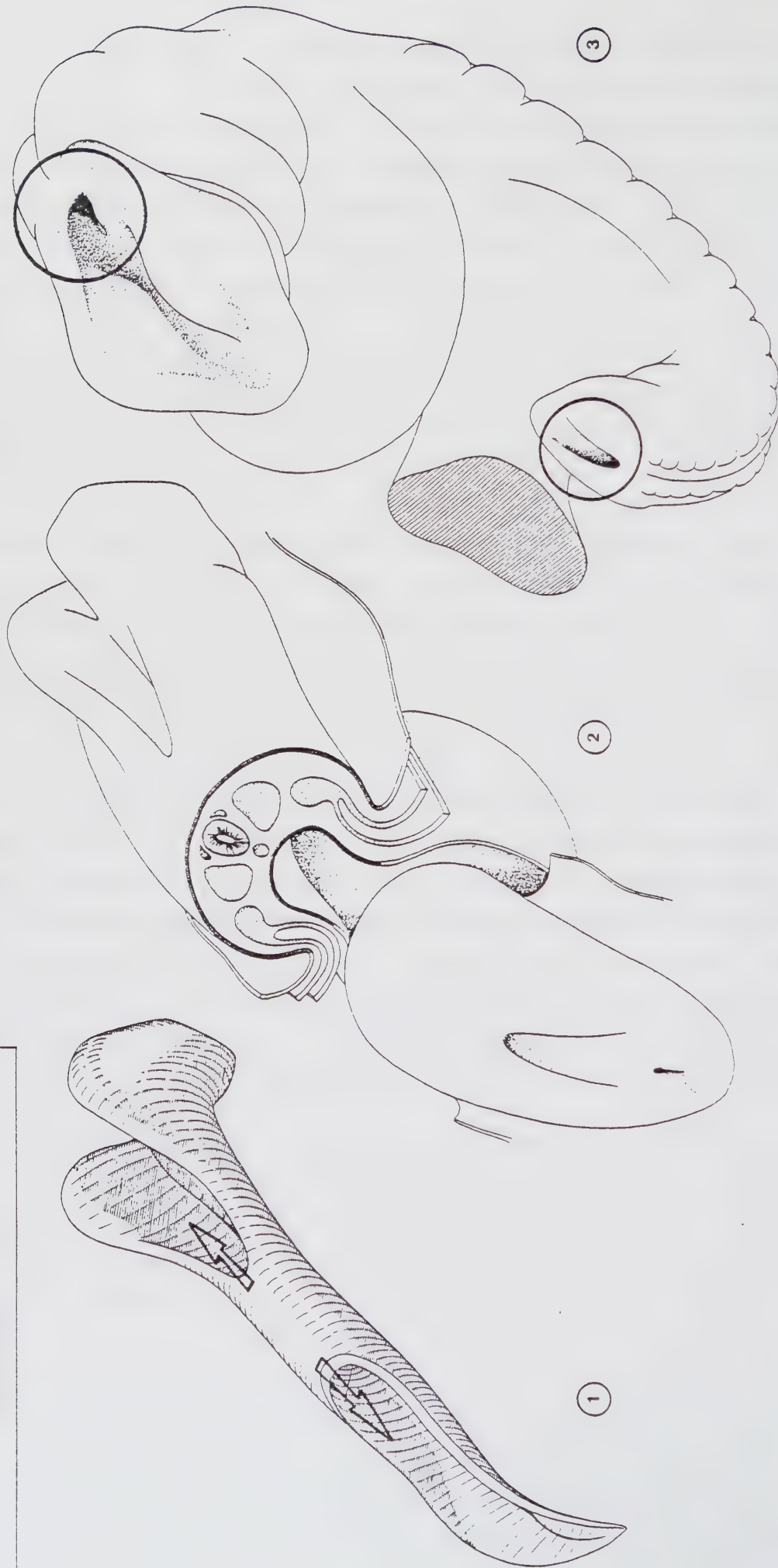


FIG.1 — Transformation de la gouttière en tube : la fermeture débute au milieu de l'embryon et progresse vers les extrémités (flèches).
 Cette fermeture débute au 21^e jour.

FIG.2 — Vue supérieure d'un embryon vers le 22^e jour : la partie moyenne de l'axe nerveux est déjà fermée en tube. Les extrémités sont encore ouvertes en gouttières.

Au moment de la fermeture du tube, se détachent des amas cellulaires latéraux qui forment les crêtes neurales.

FIG.3 — Neuropores antérieur et postérieur d'un embryon humain au 25^e jour. Le neuropore antérieur ou crânial se ferme vers le 26^e jour. Le neuropore postérieur ou caudal se ferme vers le 28^e jour.

1. 1. 2 MORPHOGENESE DU SPINA BIFIDA (S.B.)

En décrivant au chapitre précédent les mécanismes normaux de la morphogénèse de la moelle épinière et de la colonne vertébrale nous avons suivi le calendrier embryologique, du 15° jour aux environs du 40° jour (fin de la sixième semaine de l'embryon).

Pour des raisons didactiques, et aussi en raison d'un argument lié à la fréquence différentielle des nombreux types d'anomalies que nous décrivons (les plus bénignes, c'est-à-dire celles liées à un trouble relativement tardif du développement, étant les plus fréquentes ; les plus graves, liées à un trouble très précoce du développement, étant les plus rares, peut-être parce que comportant un facteur de létalité plus prononcé), nous suivrons dans ce chapitre de pathologie la chronologie inverse. Nous aurions pu le sous-titrer : "Du Spina bifida occulta (SBO) au Spina bifida aperta (SBA)".

1. 1. 2. 1 Le SPINA BIFIDA OCCULTA (SBO) "PUR".

En 1958, WILLIS et Coll (38) ont définitivement fait admettre la division fondamentale entre Spina bifida cystica (on dit aujourd'hui "aperta") et Spina bifida occulta. Il n'existe dans ce dernier aucun signe isolé d'extériorisation de tissu nerveux ni méningé. En se fondant sur des statistiques de nécropsies d'adultes, JAMES et LASSMANN (23) estiment la fréquence du SBO à 5 %. Le sex ratio serait pour ces auteurs largement prépondérante dans le sexe féminin, ce qui n'est pas le cas pour le SBA comme nous le montrerons ultérieurement.

Les arcs vertébraux les plus fréquemment touchés sont indiscutablement celui de L₅ et celui de S₁ (31) Par définition, (SBO "pur") nous n'évoquerons dans ce court chapitre en dehors du SBO de découverte nécropsique, que le SBO pur à la portée des cliniciens. Sa découverte radiologique est fréquente à l'occasion d'un cliché de face réclamé pour des raisons extrêmement diverses (traumatisme - urographie - lavement baryté - hystérogographie - radiographie de l'abdomen sans préparation, etc...) La littérature est pauvre en ce genre d'études. Nous nous étions proposé d'établir à cet égard un échantillon témoin. Nous n'avons pu le réaliser à ce jour, ce qui dès l'abord, rendra critiquable les données que nous apporterons ultérieurement lorsque nous aborderons la valeur sémiologique sur le plan génétique, de l'existence ou de l'absence d'un SBO chez les ascendants d'un cas-index atteint de SBA

1. 1. 2. 2. SINUS PILONIDAL

Il existe à son égard une grande ambiguïté de la terminologie (27). On voit utiliser différemment les termes de fistule coccygienne, fistule sacro-coccygienne, kyste pilonidal, sinus pilonidal. Le terme de Sinus pilonidal est, à notre sens, à conserver préférentiellement. L'affection est connue de longue date, décrite en 1880 par HODGE. Il serait trois fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (27).

Il est défini par la présence, dans la région sacro-coccygienne d'un récessus dermo-épidermique comportant des éléments pilaires et pouvant aboutir à une suppuration du pli inter-fessier. Il comporte un orifice d'entrée médian donnant accès à un trajet fistuleux habituellement borgne. Sa présence est parfois signalée par un discret bourgeonnement charnu médian, unique ou multiple et étagé. Cet orifice peut coïncider avec la fossette coccygienne, vestige de la fermeture du blastopore postérieur (voir page 34). Les fistules borgnes superficielles sont bien tolérées : tout au plus donnent-elles lieu à des suppurations par traumatisme ou malpropreté. Leur excision s'impose et ne présente aucune difficulté. Elles s'arrêtent à une profondeur variable, se terminant parfois par un kyste dermoïde.

1. 1. 2. 3. FISTULES DERMiques COMMUNICANTES

Toute différente est la signification des fistules complètes pénétrant dans le canal rachidien (34). Bien qu'elles aient le même aspect extérieur anodin que le sinus pilonidal elles peuvent entraîner de graves complications : méningites - abcès intra-rachidiens. Décrites par VERANUS en 1745, leur origine dysraphique ne fait aucun doute aujourd'hui. Il s'agit d'un défaut de clivage entre le neuro-ectoderme et l'épiblaste cutané à l'époque qui succède à la fermeture du tube neural. Le SBO osseux est constant dans les formes complètes. Les kystes dermoïdes fréquents peuvent être source de compression de la queue de cheval.

Le diagnostic ne présente aucune difficulté : l'orifice cutané est visible sur la ligne médiane souvent au centre d'une zone pigmentée, angiomateuse ou pileuse.

Une fistule suinte constamment ou par intermittence. La fistulographie est à interdire formellement (34). La myélographie est un procédé de choix qui objective sans danger la fistule et le ou les kystes dermoïdes associés. Le traitement chirurgical est le seul applicable : excision de l'orifice cutané, dissection du conduit et ablation du prolongement intra-rachidien et des kystes dermoïdes éventuellement associés. Certains auteurs (29) déçus par la chirurgie préfèrent la phénolisation avec un certain succès à leur actif.

1. 1. 2. 4. MENINGOCELE

Le sac plus ou moins volumineux est formé de méninges molles recouvertes soit de peau pellucide, soit de peau normale. La moelle épinière n'est pas attachée au sac. Elle est au fond du canal vertébral ouvert à ce niveau (figure 5)

1. 1. 2. 5. MYELO-MENINGOCELE

Il s'agit d'un S.B avec aire médullaire à nu (il vaut mieux ne pas utiliser l'épithète d'"ulcère" puisqu'une telle lésion n'a de toute évidence jamais été épidermisée). Au niveau de cette lésion, le tube neural n'est pas constitué. La moelle est restée à l'état de plaque ouverte.

Il existe une poche plus ou moins remplie de liquide où l'on distingue trois zones : (LEPINTRE et Coll, 1976, ref 133) l'aire médullaire au centre, arrondie ou ovalaire, rouge vif, veloutée ; un sillon médian correspond au canal épendymaire ouvert ; par la fossette polaire supérieure on voit suinter le LCR. La zone épithélio-méningée entoure l'aire médullaire. Cette pellicule transparente se rompt facilement. La zone cutanée périphérique est faite d'une peau plus épaisse, souvent scléreuse, angiomateuse. Le canal rachidien est longuement ouvert du fait de l'absence de l'arc postérieur de plusieurs vertèbres lombaires. La moelle émerge du canal et se termine étalée dans l'aire médullaire ; elle est souvent divisée ou remplie par un kyste (hydromélie). De la face ventrale de l'aire médullaire partent des racines antérieures (médianes) et postérieures (latérales). Les méninges molles forment le sac et doublent la peau. Elles entourent l'aire médullaire en constituant la pellicule épithélio-méningée. La notion de SBA "épidermisé" est très difficile à affirmer cliniquement c'est pourquoi nous ne ferons que mentionner cette forme discutée bien que ses conséquences modernes aient acquis une importance réelle

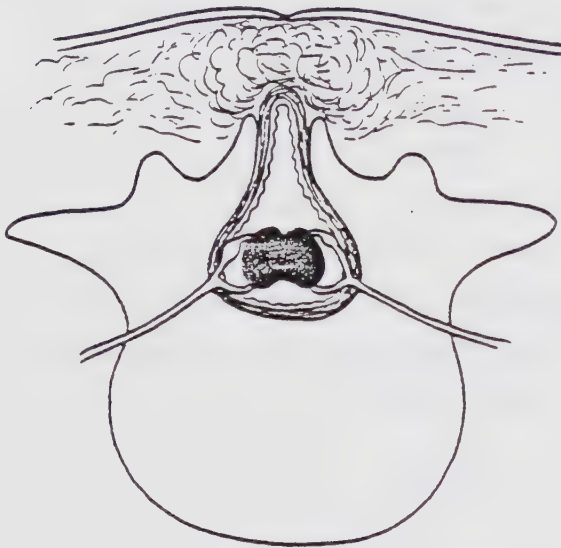


FIG.4 — *Spina bifida occulta*.
 Forme la plus fréquente qui touche 15 à 20 % de la population. Découverte radiologique fortuite le plus souvent, elle est parfois signalée par une petite touffe de poils. Ces spina à « moelle fermée » ne s'accompagnent généralement d'aucun trouble.

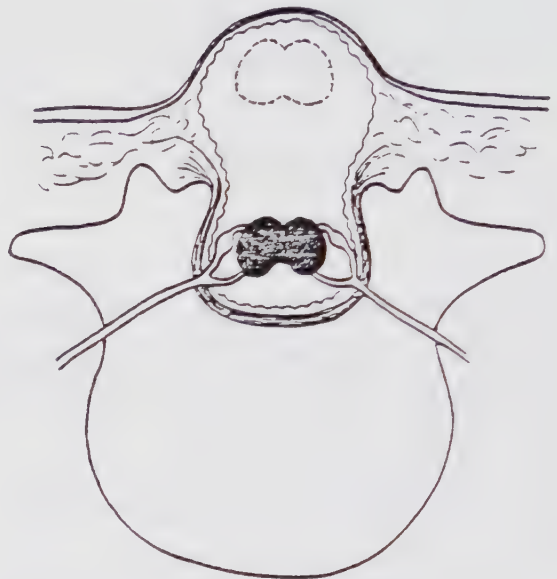


FIG.5 — *Méningocèle. Myéломéningocèle*.
 L'accumulation de liquide céphalo-rachidien dans les espaces méningés réalise une méningocèle lorsque la hernie ne contient que des méninges. Lorsqu'elle contient la moelle, on parle de myéломéningocèle. La peau constituant la poche est parcheminée et fragile. La cure chirurgicale est possible.

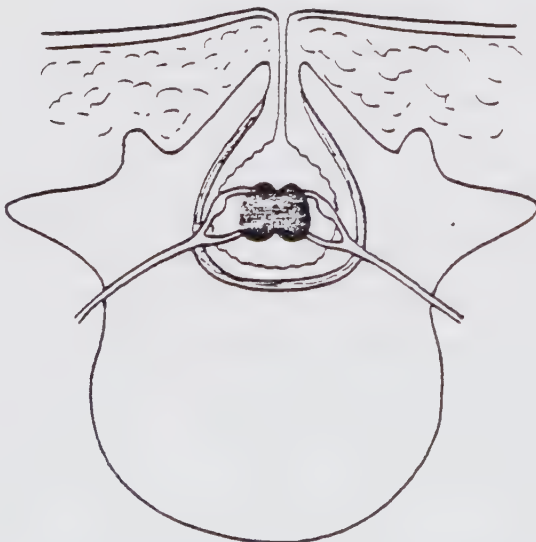


FIG.6 — *Sinus dermique*. La fermeture des plans sus-jacents à la moelle est presque complète. Seul un fin pertuis, qui relie les méninges à l'épiblaste, s'ouvre à l'extérieur. Il peut s'obturer secondairement.



FIG.7 — *Spina bifida ulcéré*.
 Le cratère sombre communique directement avec le canal médullaire, dont il constitue l'épanouissement en surface.

du fait du dosage de l'A.F.P dans le liquide d'amniocentèse (voir 3ème partie).

La dure-mère postérieure ne participe pas à la formation du sac : elle s'arrête avec le dernier arc vertébral présent.

1. 1. 3. DYSPLASIES EVENTUELLEMENT ASSOCIEES -

Pratiquement toutes, lorsqu'elles sont notées, appartiennent au cadre du "dysraphisme" ou "status dysraphicus" imaginé par BREMER dès la période d'avant-guerre et précisé en 1957 (7). Cette notion a été reprise et discutée en 1966 par B. DUHAMEL et coll (13) et en accord avec ces auteurs, comme avec P. TRIDON (36), nous évitons d'inclure dans ce cadre des dysraphies nerveuses, des lésions autres que neurologiques ce qu'avait proposé de faire TOURAINE (35) ; il voyait dans la dysraphie un phénomène généralisable aux anomalies de la délimitation de l'embryon telles que les omphalocèles, les laparoschisis, voire les fentes palatines ou labio-palatines...

Nous décrivons seulement dans ce cadre des "dysplasies éventuellement associées":

- certaines notochordodysraphies,
- les anomalies du pôle céphalique,
- les anomalies de la région occipito-vertébrale
- les anomalies du pôle caudal
- certaines neurocrestopathies.

1. 1. 3. 1. NOTOCHORDODYSRAPHS -

B. DUHAMEL et coll (13) ont dans un remarquable ouvrage défini sur des arguments à la fois cliniques et embryologiques ce cadre de morphodysplasies, chronologiquement antérieures (sur le calendrier embryologique) aux dysraphies qui conduisent au S.B.A banal mais qui peuvent par la perturbation de l'organisation et de l'effacement chordal qu'elles comportent, inclure dans leur "séisme" un SBA ou l'un de ses équivalents majeurs ou mineurs. La figure 8 empruntée au livre de ces auteurs nous dispensera d'un long développement. Il rend compte de façon éclatante des anomalies suivantes qui peuvent être associées à un SBA,

Emprunté à Bernard DUHAMEL, P. Haegel et R. Pagès

Morphologie Pathologique
"Des Monstruosités aux Malformations"

Masson Editeur, Paris 1966

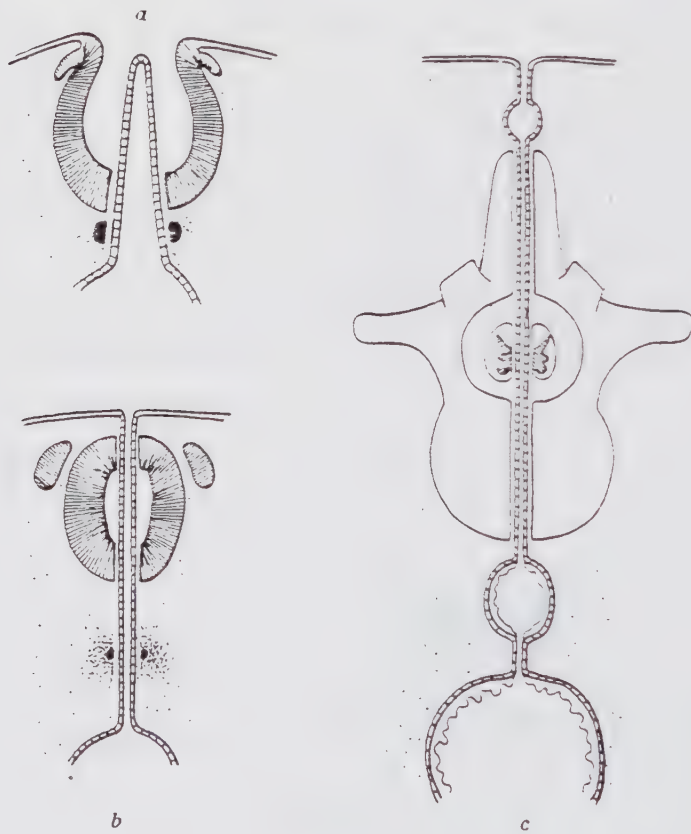


FIG. 8

Coupe sagittale schématique de la notochordodysraphie.

a, au stade de la gouttière neurale; *b*, au stade du tube neural; *c*, au stade définitif (fistule entérique dorsale).

- méningocèles antérieures,
- fistules neurentériques et kystes entérogènes intraspinaux (26) (20),
- diastématomyélie (22) et diplomyélie.

Nous nous bornerons à ajouter à leur étude déjà ancienne de plus de dix années, deux entités anatomiques cliniques et génétiques dignes d'être notées :

- la dysplasie vertébrale avec héli-vertèbres et scoliose dorso-lombaire grave, héritée en dominance autosomique, mais qui ne comporte pas de SBA (R. FAUCHET et coll. communication orale)

- Le syndrome de Jarcho-Levin étudié à LYON par J.M. ROBERT M. DESSEMOND et R. BOSCHETTI dans la thèse de B. BONNE (5)

Cette dysplasie spondylo-costale (connue parfois dans la littérature anglo-saxonne sous le vocable de "crab-like syndrom") ne comporte pas habituellement de SBA. Tout au moins B. BONNE ne signale pas cette association. Or, depuis la thèse de ce dernier, il a été observé au C.R.E.M et à la consultation de génétique de l'hôtel-Dieu :

- un syndrome de Jarcho-Levin typique avec S.B.A dorsal donc exclu par définition de cette étude

- un syndrome de Jarcho-Levin typique avec S.B.A dorso-lombaire que nous rapportons in extenso dans la troisième partie de cette thèse (dossier G.H.D N°5793 cas G 14)

1. 1. 3. 2. ANOMALIES DU POLE CEPHALIQUE

La communauté du destin embryologique de la gouttière et du tube neural, de la fermeture des neuropores, la coexistence au sein d'une même fratrie de cas d'anencéphalie et de SBA, les cas exceptionnels d'araphies totales encéphalo-médullaires, sont des arguments très forts pour amener à penser que dissocier dans notre étude anencéphalie d'une part et SBA lombaire d'autre part allait se révéler très artificiel. D'autant plus, comme nous le verrons dans la troisième partie de cette étude, que l'apport de l'amniocentèse avec dosage de l'AFP au conseil génétique est le même, que l'on parte d'un cas-index SBA ou d'un cas-index "anencéphalie".

Néanmoins, l'anencéphalie est à elle seule un chapitre de la pathologie malformative trop important pour que nous ayons pu nous permettre de l'inclure dans ce travail clairement et strictement délimité dès son introduction au SBA lombaire.

1. 1. 3. 3. ANOMALIES DE LA REGION OCCIPITO-CERVICALE

- l'iniencéphalie connue depuis I. GEOFFROY SAINT-HILAIRE est rangée par B. DUHAMEL (13) dans le cadre des noto-chordodysraphies. Les monstres iniencéphales ont un aspect bien caractéristique : tête renversée en arrière en rétroflexion extrême, le cuir chevelu se continuant directement avec la peau dorso-lombaire. La face regarde en l'air - le cou semble manquer.

Cette anomalie est liée constamment à une encéphalo-myélo-dysraphie très souvent étendue jusqu'à la région lombaire, sans toutefois qu'il y ait rupture du revêtement tégumentaire.

- Le syndrome de Klippel-Feil (33) par contre est fréquemment associé à une anencéphalie, à l'existence d'hémi-vertèbres cervico-dorsales avec dysplasies costales et de kystes digestifs. Il se situe à la limite de notre étude, mais devait être cité. Les blocs vertébraux qui en sont la caractéristique constante évoquent à l'évidence un trouble du développement de la chorde dorsale avec disparition des disques intervertébraux et du nucleus pulposus (voir plus haut, le rappel de l'embryogénèse normale de la colonne vertébrale.)

- la malformation d'ARNOLD-CHIARI (8)-(19)-(21)

Celle-ci est au coeur du chapitre des SBA lombaires. Dans la thèse lyonnaise de J. SERIEYE (1976-Réf 32) inspirée par le Professeur Claude LAPRAS, à propos de 76 cas de cette malformation 9 nouveau-nés ou enfants étaient atteints de SBA lombaire. Aucun de ces cas ne figurent dans nos séries (IEG, HN ou HD) car les plus récents d'entre eux ont été observés à une date antérieure au 1^{er} janvier 1976 (et, rappelons-le, nous avons exclu ces observations de notre travail). Plus récemment, R. HEYER et Coll (18) sont revenus sur cette association fréquente : dans 5 observations ces auteurs ont découvert un SBO ou des anomalies diverses des vertèbres lombaires. Les examens spéciaux (notamment la myélographie gazeuse) ont mis en évidence une tumeur intra-rachidienne lombaire, un épaissement anormal du filum terminal ou une diastématomyélie. Le diagnostic clinique avait été orienté par des anomalies de la ligne dorso-lombaire médiane (hypertrichose, noevi, fistules, tumeurs cutanées).

H. CARRIER (9) a rappelé les trois types de la malformation d'Arnold-Chiari :

- Type I : le bulbe seul est déplacé en bas dans le canal cervical, et est recouvert sur sa face dorso-latérale, par un "processus tissulaire" naissant des amygdales et de la face inférieure des hémisphères cérébelleux. Dans 14 cas de ce type Chiari mentionne une méningo-myélocèle,

- dans le type II, outre l'élongation du bulbe et de la partie inférieure des lobes cérébelleux, la protubérance est elle aussi "descendue", aplatie d'avant en arrière contre le trou occipital. Le quatrième ventricule participe à ce déplacement. Ce fait rend compte que ce type s'accompagne d'une hydrocéphalie souvent considérable.

- dans le type III, il existe un SB occipito-vertébral, avec hernie du cervelet à travers la perte de substance osseuse.

A propos de la pathogénie du SBA nous reviendrons sur la discussion qui oppose, à propos de la malformation décrite par Arnold-Chiari, les tenants de la théorie hydrodynamique et ceux de la théorie dysembryoplasique.

1.1.3. 4. ANOMALIES DU POLE CAUDAL -

- Les tumeurs lombo-sacro-coccygiennes d'origine embryonnaires -

Dans leur forme majeure ces tumeurs donnent à l'enfant un aspect "bipolaire" du fait du développement très important de la tumeur qui prolonge le tronc dans l'axe rachidien (BENSAHEL et Coll 1969, réf 4)

- Le chordome (28) provoqué par la dégénérescence de reliquats chordeaux persistants peut être présent à la naissance, mais peut se déclarer à l'âge adulte. Sa malignité est surtout locale Certains d'entre eux se développent dans le cadre d'une neurofibromatose (10)

- Le tératome est habituellement présent à la naissance Son pronostic est favorable dans la mesure où le diagnostic et l'excision chirurgicale large sont précoces, faute de quoi la transformation maligne reste à craindre.

- les lipomes (14) sont des masses fibro-graisseuses isolées ou associées à des hamartomes et parfois à une diastématomyélie ; l'existence d'un SBA est de règle.

Elles ont été particulièrement bien étudiées par l'école lyonnaise de génétique (6 ; 30). Une étude approfondie de la littérature a permis de mettre en évidence l'association certainement non fortuite d'une ASC et d'un SBO ou d'un SBA. Ainsi :

- dans une famille de GRASSIN (16), il existe une ASC typique chez 1 frère et 1 soeur, une forme compliquée chez 1 autre frère, un SB chez une autre soeur, une énurésie chez deux autres frères, une atrophie des fessiers chez le père et un SB chez 1'une de ses nièces.

- l'observation de LEBOUCHARD et coll (25) fait état d'une ASC chez 2 enfants d'une même fratrie, d'un SB chez deux de leurs soeurs, (dont une avec SBA) et chez un frère mort-né, d'une énurésie chez un autre frère, et d'un SBA chez une cousine.

- COHN et coll (11) rapportent le cas d'une femme diabétique et présentant une ASC typique ; parmi ses 14 enfants, 4 sont mort-nés, 2 filles sont atteintes d'une ASC partielle et une d'un SBO ; dans la descendance de celles-ci on relève deux avortements une fille avec incontinence sphinctérienne totale, un garçon porteur d'une atrésie du canal anal et trois filles avec ASC typique.

L'intérêt majeur de ces associations est d'avoir conduit :

- à rapprocher ces observations de celles connues depuis plusieurs années à propos de la mutation anoure (mutant t) chez la souris avec ses aspects très comparables, parfois létaux,

- à évoquer l'existence d'un tel gène mutant dans l'espèce humaine qui serait situé sur le chromosome 6, en liaison avec les loci du système HLA.

- Persistance d'un appendice caudal (*)

Dans l'espèce humaine l'appendice caudal atteint son maximum de développement à la sixième semaine. Il entre en involution dès la septième semaine.

La persistance d'un appendice caudal est une anomalie tout à fait exceptionnelle (12 - 15) La "queue humaine" éventuelle n'est jamais un organe complet comportant à la fois un axe squelettique et des éléments musculaires.

Les authentiques vestiges de l'appendice caudal doivent être différenciés des "pseudo-queues" que réalisent certaines variétés de tératomes sacro-coccygiens ou demyélo-dysraphies postérieures.

* ce chapitre a été rédigé grâce à de larges emprunts à l'ouvrage de B. DUHAMEL et coll (loc. cit)

LEVEUF (134) a souligné que certains SB terminaux avec tumeur s'accompagnent en effet de la production d'excroissances cutanées dans la région lombo-sacrée, et que celles-ci sont recouvertes d'abondantes touffes de poil. Il pense que l'association chez le même sujet d'un pseudo-appendice caudal, d'une hypertrichose, et de pieds-bots avec atrophie des membres inférieurs est à l'origine des satyres de la mythologie, que l'ère chrétienne transformera en "diables".

1. 1. 3. 5 . NEUROCRESTOPATHIES -

Dans notre rappel embryologique, nous avons évoqué sans y insister, l'existence de crêtes neurales. A dater du 28° jour de l'embryogénèse ces dernières sont le siège d'une véritable "embryocytorrhée" (J.M. ROBERT). Les migrations cellulaires nées de ces crêtes vont apporter à un nombre non négligeable de tissus (cellules chromaffines mélanoblastes - spongioblastes - cellules de Schwann, cellules du système APUD, etc...) leurs cellules fondamentales. Toute anomalie de cette migration porte de nos jours le nom de neurocrestopathies. La liste s'en accroît constamment, sans entrer dans les détails et pour rester dans le cadre de notre sujet nous pouvons dire que le SBA a été noté :

- dans les Phacomatoses en général - KISSEL et coll (24) ont écrit à ce sujet : "les états dysraphiques sont très étroitement liés aux phacomatoses, y compris la syringomyélie dont l'origine dysraphique ne fait pas de doute- (nous verrons au chapitre "pathogénie" les discussions en cours à ce sujet) - Ces divers processus résultent d'une perturbation dans la formation du raphé postérieur de la moelle".

- dans la maladie de Recklinghausen en particulier (10) de fréquentes anomalies dysraphiques sont notées

- méningocèles dorsaux ou lombo-sacrés
- dysraphies, micropolygyries, syringomyélies,

ainsi que des sténoses congénitales de l'Aqueduc de Sylvius.

P. TROUILLAS, dans une revue générale très documentée (37) évoque la fréquence notable du SB dans la neurofibromatose (prouvée par TRIDON), dans la lentiginose centro-faciale de TOURAINE,

et surtout la syringomyélie dans la maladie de Von Hippel-Lindau GRIBER en 1933 a décrit un syndrome associant SBA, kystes du pancréas, du foie et des reins, avec anomalies génitales transmis en récessivité autosomique. (cité par P. TROUILLAS - Loc. cit.)

Une remarque s'impose à l'issue de cette longue énumération de dysplasies éventuellement associées à un SBA. Toutes ces dysplasies, ou presque, sont d'origine ectodermique et proches des dysraphies dans leur génèse, si l'on considère le feuillet incriminé et la localisation "topographique" de l'anomalie ainsi que son "calendrier".

Les SBA, de même que les anencéphales d'ailleurs, sont exceptionnellement des "polymalformés" au sens où l'on entend habituellement. Dans la grande majorité des cas, leur appareil cardio-vasculaire, rénal, leur tube digestif, leur système génital sont intacts. Il y a là une curiosité "négative" rarement notée par d'autres auteurs et qui nous fournira certains arguments lors de la discussion de la pathogénie de ces anomalies dysraphiques du système nerveux.

1.2 DONNEES ETIOLOGIQUES

Au sein de ce que les anglo-saxons dénomment "neural tube defects" (NTD) il peut paraître artificiel d'isoler au chapitre des données étiologiques les deux NTD les plus fréquents, "opposés par leurs pôles" que sont l'anencéphalie et le S.B.

Nous avons déjà, lors de l'introduction à cette thèse exposé certaines des raisons qui nous ont conduite à n'étudier ici que le SBA lombaire. Or, certaines des données étiologiques que ce chapitre va mettre en évidence, pensons-nous, vont dans le sens de la distinction que nous avons choisi d'effectuer. Dès l'abord, un élément important apparaît :

La prise des données en ce qui concerne le SBA est assez sûre. Le drame familial surtout si l'enfant survit diminue le risque de non-recensement, donc de sous-estimation, alors que la prise des données en ce qui concerne l'anencéphalie est sous-estimée dans les statistiques qui n'émanent pas d'un centre d'étude dont le but principal est l'épidémiologie des malformations.

Il n'en reste pas moins que certaines fratries comportent classiquement et des cas d'anencéphalie et des cas de SBA. L'unité de vue concernant les deux anomalies nous reviendra lorsque nous aborderons la prévention de l'une et de l'autre par le même examen : le dosage de l'alpha-foeto-protéine (AFP) dans le liquide amniotique.

1. 2. 1. INCIDENCE

La préoccupation d'enregistrer tous les cas de dysraphies nerveuses constatés à la naissance, (et notamment SBA) est assez ancienne. On sait par exemple (JANERICH et coll, réf56) qu'on a pu dans l'état de NEW-YORK constater un lent déclin de l'incidence des NTD jusqu'au milieu des années 50, sans raison décelable, et que depuis cette époque leur taux est en palier, avoisinant 1 à 1,5 pour 1000 naissances nouvelles. Les épidémiologistes ont fait le point assez régulièrement pour leur propre pays ou pour leur propre région : BEAL et coll en 1967 pour le sud de l'Australie, (40), HOROWITZ et coll en 1969 pour le Québec (55), CZEIZEL et coll en 1970 pour la Hongrie (45), ADELOYE en 1971 pour le Nigéria (39), GIRARD et coll

en 1973 pour le Nord-Finistère (50), VERMA en 1978 pour le Nord de l'Inde (73). Une enquête subventionnée par l'OMS à partir de 1959 et publiée en 1966 (72) espérait unifier la méthodologie du recueil et du traitement des données de 24 importants centres de naissance répartis dans le monde, s'est soldée par un échec relatif (cité par GROSCLAUDE dans sa thèse, LYON 1970, réf (52)).

L'incidence anormale des dysraphies nerveuses dans les pays du Royaume-Uni, et surtout l'inégalité de cette incidence selon les régions étudiées attire depuis longtemps l'attention des chercheurs britanniques : LAURENCE et coll en 1967 et 1968 pour les Galles du Sud (59,60), RICHARDS et coll en 1972 pour Glasgow CARTER et coll en 1973 pour le "Grand Londres" (42), ELWOOD en 1976 pour l'Irlande du Nord. Toute cette série d'études séparées vient d'aboutir à l'organisation d'une étude "collaborative" entre ces différents auteurs, dans le but d'un dépistage anté-natal de la malformation chez les femmes à haut risque, puis d'un screening systématique chez toutes les femmes enceintes, dans ces pays. Nous aurons à revenir sur cette expérience dans notre troisième chapitre consacré à la PREVENTION.

A l'échelon de la région Rhône-Alpes le Centre régional d'Etude des Malformations (C.R.E.M) dispose depuis l'année 1973 d'un certain nombre de données reliées pour comparaison, à partir de 1976 aux données fournies par un organisme, l'International Clearinghouse for birth defects monitoring créé dans le cadre de la National March of Dimes (U.S.A). Nous analyserons ces systèmes et ces données personnelles après une brève revue générale des hypothèses étiologiques jusqu'ici proposées.

1. 2. 2. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES (DONNEES DE LA LITTERATURE)

Depuis la thèse lyonnaise de LASTMANN en 1970 (85) et la remarquable mise au point de CARTER en 1974 (43) que nous utiliserons largement l'une et l'autre, peu d'éléments nouveaux ont été apportés au débat.

1. 2. 2. 1. FACTEURS D'ENVIRONNEMENTS -

TABLEAU N°1

SPINA BIFIDA

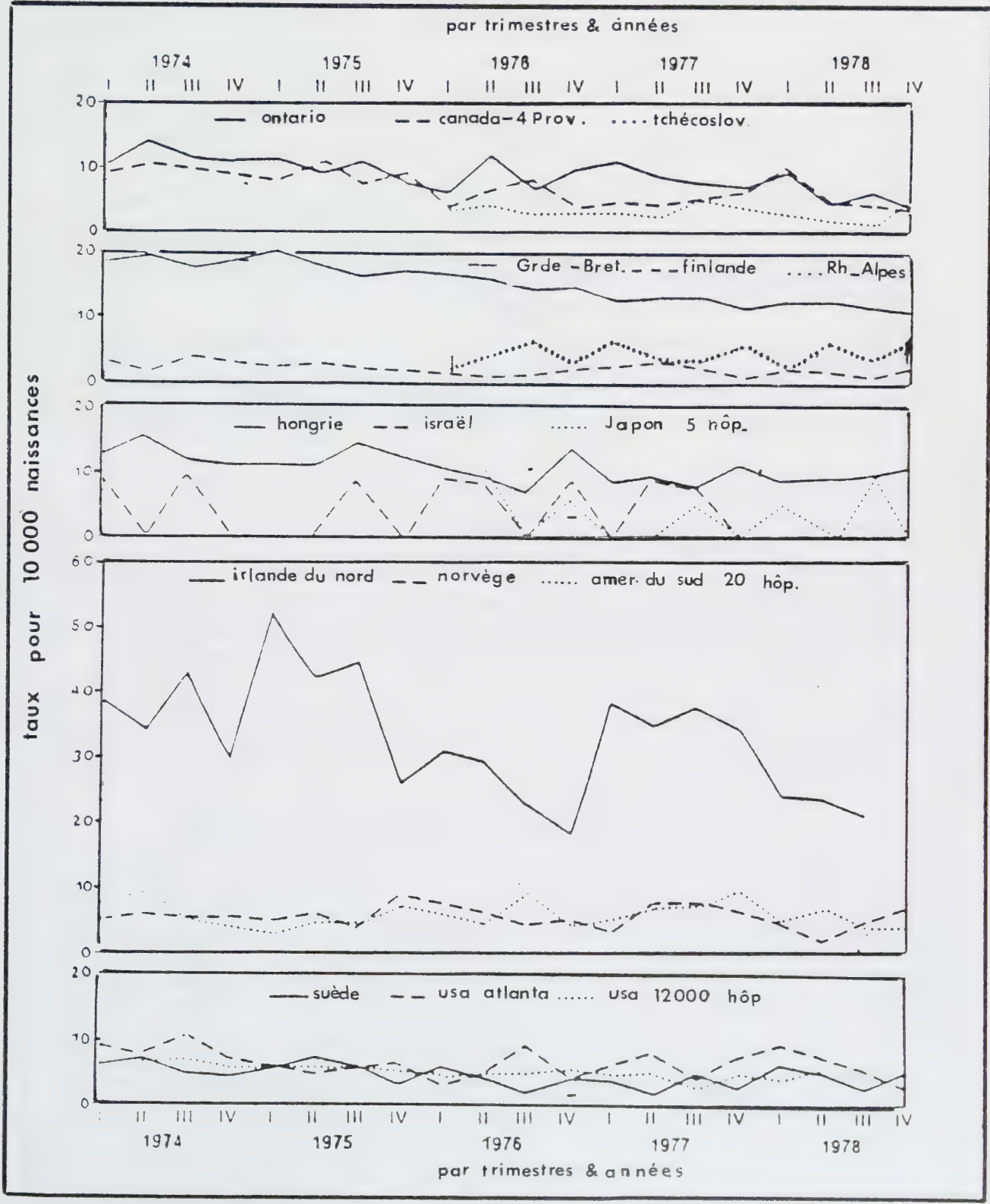
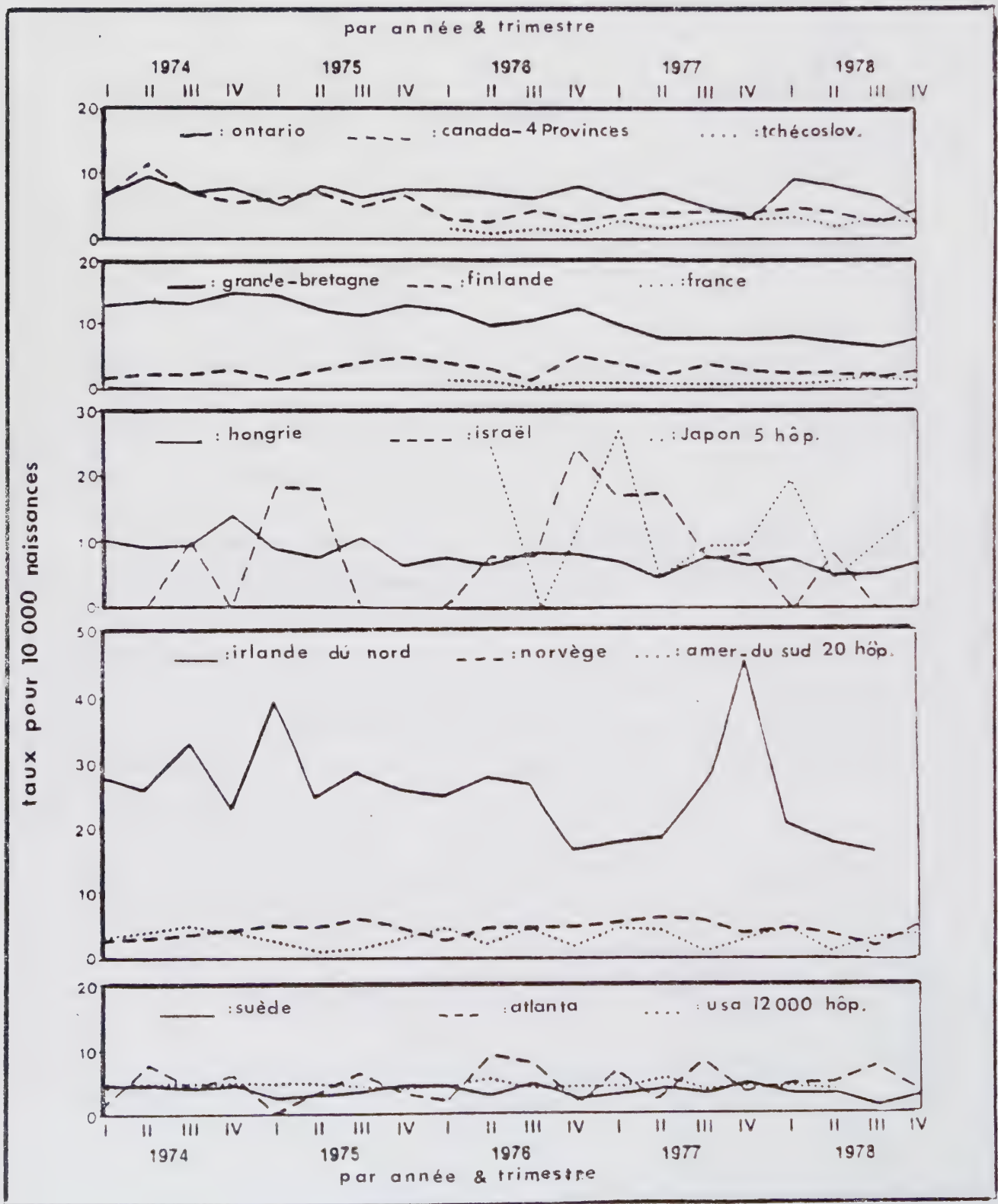


TABLEAU N°2

ANENCEPHALIE



1.2.2.1.1. Facteurs maternels

- Age maternel et rang de naissance :

D'après CARTER, après mise en commun des résultats des études faites à Londres et dans les Galles du Sud, il existe une corrélation en forme de U entre dysraphies nerveuses et âge de la mère. Il y a un excès de jeunes mères de moins de 20 ans et de mères au-dessus de 35 ans, par rapport à l'incidence attendue. Le rang de naissance n'est pas corrélé positivement en tant que tel. L'effet du jeune âge maternel est plus net lorsqu'il s'agit d'un premier-né mais cela n'est évidemment pas pour surprendre.

- Pathologie maternelle et obstétricale -

On connaît la liaison discrète mais probable qui existe entre l'apparition de l'agénésie sacro-coccygienne et l'existence d'un diabète chez la mère. Le fait classique n'est absolument pas retrouvé en ce qui concerne le SBA. MILLER et coll (66) à propos d'anencéphalie, précisons-le, ont accusé avec certaines preuves des épisodes d'hyperthermie élevée subis par la mère entre le 24° et le 27° jour de la gestation.

Ayant à propos de 2 cas mis en cause le sauna, ils se sont vertement faits remettre en place par les auteurs finlandais RAFOLA et coll (68) qui signalent à ceux qui dénigrent le sauna que l'incidence de l'anencéphalie en FINLANDE est l'un des plus bas du monde (0.32 pour 1000 naissances). La discussion a eu le mérite de faire ressurgir la question de savoir si la virose grippale est ou n'est pas tératogène chez l'embryon (HALPERIN et coll, 1978 réf 53; CHANCE et coll, 1976, réf 44). Le débat n'est pas tranché.

- Médications éventuellement tératogènes -

En 1958, Mc DONALD (64) dans une enquête prospective déjà ancienne répondait par la négative. Une étude de la littérature plus récente nous permet de faire part des inquiétudes manifestées par SINGH et coll de New-Delhi en 1978 (71) qui mettent en accusation les stimulants de l'ovulation (clomiphène) sans conclure toutefois, puisqu'ils appellent à de nouvelles investigations. A propos du syndrome du "foetus alcoolisé", GOLDSTEIN et coll en 1978 (51) rappelle que chez le poulet, l'Ethanol a provoqué des NTD et que le foetus humain de mère éthylique peut présenter microcéphalie, ou agénésie du corps calleux .

Un de leurs patients présentait un profond sinus pilonidal. Mais, à leur connaissance, il n'existait pas dans la littérature médicale d'observation de SBA, constaté chez une mère ayant abusivement consommé de l'alcool pendant sa grossesse.

1. 2. 2. 1. 2. Facteurs alimentaires -

L'affaire de la "pomme de terre" lancée à grand bruit par RENWICK en 1972 (69) paraît avoir fait long feu. La moisissure *Phytophthora infestans* d'origine mexicaine a gagné pratiquement le monde entier. Pour cet auteur les régions les plus atteintes seraient aussi celles où la fréquence des cas de SBA et d'anencéphalie serait la plus forte. Toutefois ce ne serait pas la moisissure elle-même qui serait tératogène, mais les antibiotiques produits contre elle par la pomme de terre infestée. La voie d'introduction de ces mystérieux composés est mal connue. Les femmes pourraient l'absorber par voie cutanée en pelant les pommes de terre ou par inhalation lorsqu'elles grattent les tubercules... La voie digestive est cependant la plus vraisemblable. Or, dans les pays industrialisés, les classes socialement plus défavorisées consomment plus de pommes de terre que les autres... Dans cette même optique, KNOX en 1972 (57) accuse la consommation de viandes salées et de corned-beef riches en nitrites et en nitrates, et tout récemment les solvants organiques manipulés dans l'industrie par des ouvrières enceintes (HOLMBERG, 1979, réf 54). Il n'est pas jusqu'à la qualité de l'eau du robinet qui n'ait été mise en cause (LOWE, 1978, réf 63) ou celle du thé consommé par les britanniques (FEDRICK, 1974, réf 47)

1. 2. 2. 1. 3. Facteurs Sociaux -

Il n'en reste pas moins que CARTER (43) dans ses études régionales les plus récentes trouve une incidence du SBA et de l'anencéphalie 2 fois plus élevée dans les classes les plus défavorisées des populations qu'il a étudiées (en se fondant sur la profession du père). Mais cette constatation est totalement démentie par l'incidence très faible des neurodysgraphies chez les noirs vivants en émigrants en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. Ni CZEIZEL (45) en Hongrie, ni NAGGAN (67) en Israël n'ont trouvé une différence de l'incidence selon la classe sociale, à l'égard du SBA et de l'anencéphalie.

1. 2. 2. 1. 4. Facteurs saisonniers -

CARTER (43) signale, dans ses enquêtes régionales, un pic saisonnier pour le SBA en décembre, janvier et février. Il en tire la conclusion que le taux le plus élevé de conceptions donnant issue à un NTD en Angleterre se situe en mars, avril et mai. En Australie FIELD et coll (48) constate dans cet hémisphère opposé un taux plus élevé de conceptions donnant issue à un NTD durant les mois d'été, décembre, janvier et février. Ils mettent en cause l'usage des herbicides à base de Dioxine et alertent en ce sens leur "Environmental Protection Agency"...

1. 2. 2. 1. 5 Variations séculaires -

Ils ont été étudiés par Mc MAHON et YEN en 1971, à Boston (65) L'incidence pour le SBA aurait lentement augmenté depuis 1890 pour parvenir à un pic dans les années 1930-35 (correspondant à un pic semblable mais plus accusé en ce qui concerne l'anencéphalie) ; elle se situait pour cette période à Boston au-dessus de 2 cas pour 1000 naissances. Depuis 1935 l'incidence serait en décroissance constante pour atteindre vers 1960 une ligne située au dessous de 1 SBA pour 1000 naissances. Les difficultés inhérentes au recensement intégral des malformations à la naissance, difficultés toujours actuelles ne permettent pas d'attribuer à ces enquêtes prospectives une valeur inattaquable.

1. 2. 2. 2. FACTEURS GENETIQUES -

On ne peut prétendre à l'étiologie génétique possible d'une malformation qu'après avoir procédé à une série d'études dont les étapes principales sont les suivantes :

- étude systématique des avortements spontanés,
- sex ratio ,
- différence ethnique (persistant ou ne persistant pas après migration),
- étude des jumeaux,
- consanguinité parentale,
- étude de la fratrie,
- examen des parents (clinique et paraclinique éventuellement),
- recherche d'une constellation intrafamiliale (en dehors de la fratrie elle-même) de cas comparables.

1. 2. 2. 2. 1. Avortements spontanés -

CREASY et ALBERMAN, en 1976, (77) ont observé dans l'étude des produits d'avortement spontané que 3,6 % des embryons ou des foetus étaient porteurs de malformations du système nerveux central. Il s'agissait principalement d'encéphalocèles, de SBA et d'anencéphalie. Dans 40 % des cas, une aberration chromosomique a été notée, alors que le caryotype d'un SBA venu à terme est toujours normal. En ne considérant que les embryons malformés de moins de 30 millimètres, sans aberration chromosomique, et en utilisant d'autres statistiques, les auteurs parviennent à la conclusion que 5,3 % des produits de conception à 8 semaines de gestation sont porteurs d'une malformation du système nerveux : 54 % de ces conceptions avortent, 22 % sont des morts-nés et seulement 24 % naissent vivants.

1. 2. 2. 2. 2. Sex Ratio -

CARTER et EVANS dans leur étude classique au sujet des enfants nés dans le "Grand Londres" (42) ont souligné largement la différence qui existe dans la sex ratio entre anencéphalie (29,1 % de sujets du sexe masculin) et le SBA (44,1 % de sujets de sexe masculin). Dans leur enquête de 1978 FEINGOLD et coll (79) trouvent pour les anencéphalies un taux de masculinité de 38,1 %, et de 60,6 % pour le SBA, c'est-à-dire, un excès de naissances masculines pour cette lésion. W. H. JAMES en 1979 (83), en se fondant sur des études britanniques de très larges envergures, tire la conclusion provisoire d'une quasi égalité de la survenue des risques d'apparition de SBA dans un sexe comme dans l'autre.

1. 2. 2. 2. 3. Variations Ethniques -

Qu'on les qualifie de géographique, ou, après discussion, d'"ethniques", ce sont les variations d'incidence qui sont de loin les plus considérables, parmi les constatations faites depuis de nombreuses années à propos de dysraphies nerveuses. Il est notoire que dans notre pays les taux d'incidence les plus élevés sont référés en BRETAGNE et d'une façon plus générale dans les régions de l'Ouest de la FRANCE (GIRARD et coll, 1973, réf 50; FEINGOLD et coll, 1978, réf 79), avec toutefois même dans ces régions des zones à bas et haut risque (par exemple 1,20 SBA pour 1000 naissances à Morlaix, 2,13 ‰ à Landivisian).

Pour d'autres pays dans le monde les différences sont encore plus significatives, nous avons déjà abordé ce point (voir plus haut) Les chiffres classiques ont été cités par C.O. CARTER dans son étude de 1974 (43). Le nord et l'est du Royaume-Uni paraissent remporter des records. Le taux est élevé dans le nord de l'Inde, le Caire et Alexandrie en EGYPTÉ. Les fréquences les plus basses sont enregistrées dans les populations jaunes et noires (que se soit dans l'ouest africain, les Etats-Unis, ou les ouest-Indiens observés en ANGLETERRE) Il est possible que des différences puissent là encore, être liées à des facteurs d'environnement, l'étude des migrations est intéressante à cet égard. Elle peut modifier l'incidence du SBA dans le groupe ethnique d'origine : chez les anglo-saxons d'Australie, l'incidence est 3 fois plus faible que dans le sud de l'Angleterre ; chez les japonais d'Hawaï, il est une incidence plus élevée que chez les japonais d'origine. Il semble que l'important pour une mère qui accouche d'un SBA est plutôt l'endroit où elle a passé son enfance que le lieu où elle a vécu pendant sa grossesse.

En ISRAEL, les immigrants d'Iran, d'Irak et du Yemen connaissent une incidence relativement haute, mais le phénomène s'estompe à la génération suivante quand les parents sont nés en Israël selon NAGGAN (67). S'agit-il d'une modification du niveau de vie ? Cela est peu vraisemblable : les anglais émigrants en Australie "s'améliorent" mais les japonais émigrants à Hawaï "s'aggravent"...

Nous reviendrons sur ces variations géographiques (ou "éthniques") d'incidence à propos de nos propres études au sein de l'International Clearinghouse (voir plus loin).

1. 2. 2. 2. 4. Etude des Jumeaux -

Toutes les études à ce jour se sont révélées décevantes : il apparaît que les jumeaux nés à terme, qu'ils soient monozygotiques ou dizygotiques sont très rarement concordants (LECK, 1974, réf 62). Selon CARTER (43) le déficit de "concordance" à terme pourrait être dû au fait qu'un jumeau atteint entraîne l'avortement de son jumeau dans un certain nombre de cas. Au contraire, la présence d'un jumeau normal auprès d'un jumeau dysgraphique pourrait protéger ce dernier de l'avortement spontané. CARTER signale par ailleurs des triplés parmi lesquels deux sont atteints et un est normal.

1. 2. 2. 2. 5. Consanguinité parentale -

Les études les plus récentes sont celles de IMAIZUMI en 1977(82). Il a étudié 1012 cas de morts foetales ou post-natales provoquées par l'existence d'un SBA avec une incidence de 0,79 pour 10 000 naissances (taux particulièrement bas). Le taux de mariages entre cousins du premier degré est de 1,63 % dans cette population, très proche du taux de consanguinité dans la population japonaise en général. Pourtant certaines observations généalogiques plaident en faveur d'une transmission en récessivité autosomique d'un caractère monofactoriel. Nous aborderons bientôt ce problème.

1. 2. 2. 2. 6. Etude de la fratrie -

LASTMANN dans sa thèse de 1970 inspirée par J.M. ROBERT à propos de 122 cas de SBA montre que les 122 proposants ont 137 frères et 124 soeurs soit un total de 261 germains (au sens propre du mot, traduction de l'anglais Sib).

2, 19 % des frères, 2,42 % des soeurs sont atteints aussi du SBA. Ce taux montre une augmentation relative considérable par rapport au taux observé dans la population générale. Une famille observée par le même auteur comporte 3 SBA dans une même fratrie (cas N°63). L'association dans une même fratrie de cas d'anencéphalie et de SBA est classique. Sa survenue est pratiquement identique à celle de 2 SBA dans une même fratrie. Pour CARTER, lorsque 2 frères et/ou soeurs ont été atteints de SBA dans une même fratrie, le risque empirique pour les enfants suivants est de un SBA pour 10 enfants indemnes.

TIMSON en 1972 (92) est revenu sur ce problème et n'apporte pas d'élément notable.

Pour les apparentés du second ou du troisième degré, la proportion de SBA après un cas-index dans une famille est négligeable et proche de l'incidence générale pour la population générale correspondante.

1. 2. 2. 2. 7. Examen des parents -

La survie au-delà de l'âge de la procréation des proposants atteints de SBA permet désormais une autre approche de cette question : TUNTE en 1971 (93) rapporte le "suivi" de 14 patients (7 hommes et 7 femmes) qui ont eu en tout 29 enfants. Un avait une anencéphalie, l'autre un SBA (toux 2 nés d'un même patient mâle). LORBER (87) en 1971 rapporte une série dans laquelle 7 hommes et 29 femmes ont eu 75 enfants dont 2 avaient un SBA et un une anencéphalie. CARTER et EVENS en 1973 publient le devenir à la seconde génération chez 16 hommes et 40 femmes atteints de SBA qui ont eu 108 enfants. Un a un SBA, un autre une anencéphalie.

Ces séries sont courtes, mais elles montrent une atteinte de la descendance dans 3 à 4 % des cas, assez voisine des proportions prévisibles pour les germains à naître après un SBA dans une même fratrie.

La question de la valeur sémiologique de la découverte d'un SBO chez l'un des procréateurs est controversée. Nous avons vu plus haut que le SBO de L_5 ou de S_1 serait constaté chez 5 % des sujets pris au hasard. Or LORBER en 1967 (86) note que 20,4 % des parents d'enfants atteints ont un SBO radiologique (26,8 % des pères, 14,3 % des mères), contre 4,5 % des parents d'une série témoin. Par ailleurs, les pourcentages restent les mêmes pour les parents (peu nombreux) qui ont eu deux enfants ou plus atteints de la malformation.

Cette question importante dans l'évaluation des risques de récurrence lors du conseil génétique, a beaucoup perdu de son intérêt pratique, depuis que l'amniocentèse avec dosage de l'alpha-foeto-protéine, est pratiquée systématiquement dans la descendance des couples à risque, comme nous le verrons dans la troisième partie de ce travail.

1. 2. 2. 2. 8. Interprétation des données de la littérature -

Il semble donc à l'évidence qu'il existe un facteur génétique à l'origine (au moins en partie) du SBA. Mais il apparaît tout aussi évident qu'il ne s'agit pas habituellement d'un caractère monofactoriel hérité selon les lois classiques découvertes en 1965.

Seules quelques généalogies exceptionnelles peuvent être après analyse, considérées comme de véritables génopathies héréditaires selon les lois de Mendel.

- Hérédité en dominance autosomique : paraissent s'y rapporter les

cas cités plus haut (page 44) où un SBA opéré survivant et un conjoint normal donnent naissance à un nouveau-né atteint de SBA. Dans une observation de J.M. ROBERT et coll (30) où SBO et agénésie sacro-coccygienne sont notés chez plusieurs cas de la famille dans deux générations on peut discuter l'hérédité en D.A d'un gène dominant à expressivité très variable. Mais il ne s'agit pas de SBA et cette observation, pour intéressante qu'elle soit, est en marge de notre étude.

- Hérédité en récessivité autosomique : une généalogie étudiée par FUHRMANN et coll en 1971 (81) plaide nettement en faveur de l'hérédité R.A, mais pour ce cas particulier seulement : l'anencéphalie et/ou un SBA ont été observés chez 5 des 8 enfants de deux familles apparentées. Les pères des deux familles étaient frères et avaient épousé les deux soeurs. Des recherches ont révélé par la suite que ces 2 frères et ces 2 soeurs étaient eux-mêmes apparentés au troisième degré.

- Hérédité liée à l'X : Nous ne l'avons vue suggérée dans la littérature que par BURN et Coll, en 1979 (75). Encore s'agit-il d'une hypothèse : le gène du SBA dominant lié à l'X n'agirait pas directement en produisant l SBA mais rendrait les foetus atteints capables de survivre à l'avortement spontané sélectif. Ce mécanisme (très hypothétique) agirait à l'union deciduo-placentaire peut-être sous le contrôle de gènes à la fois maternels et foetaux. La survie atteindrait son taux maximum chez les filles homozygotes XX, ce qui peut expliquer à la rigueur l'excès de filles dans l'anencéphalie, mais nous avons vu que dans le SBA la sex ratio est pratiquement inchangée.

- Hérédité polygénique : C'est la conception classique de CARTER et EVANS d'hérédité "à seuil" également établie par ces auteurs pour expliquer l'hérédité des fentes labio-palatines et reprise plus récemment par BONAÏTI-PELLIE et coll en 1976 (74). Cette conception permet de tenir compte éventuellement de l'intervention de facteurs non génétiques. Ce modèle est alors dit "multifactoriel à seuil".

Les malformations appartiennent pour ces auteurs, à la catégorie des caractères discontinus puisqu'on peut généralement classer sans grande difficulté les membres d'une population en deux groupes, ceux qui sont porteurs de la malformation et les autres. Le "modèle multifactoriel à seuil" est une hypothèse élaborée pour rendre compte tout à la fois des facteurs étiologiques intervenant dans la détermination du caractère et de la discontinuité. Ces facteurs étiologiques sont supposés multiples; à la fois héréditaires et environnementaux.

A l'issue du chapitre consacré aux phénomènes pathogéniques (voir page 73) nous nous attacherons à concilier l'ensemble de ces données apparemment contradictoires pour ébaucher une théorie physiopathologique personnelle à partir des plus significatives d'entre elles (notamment les facteurs ethniques, les gradients géographiques, et les hypothèses de transmission génétique, de préférence celles qui misent sur l'intervention de plusieurs couples de gènes mutant allèles qui seraient nécessaires à la génèse d'un SBA).

1.2. 3. DOCUMENTS ORIGINAUX.

1.2.3.1 - Le Centre Régional d'Etude des Malformations :

Le Centre Régional d'Etude des Malformations (C.R.E.M) a été créé selon le régime de la loi de 1901 lors d'une Assemblée Constituante réunie le 19 Décembre 1969 à LYON. Ses buts sont définis par l'article IV des statuts de l'Association :

"- dépistage très précoce des malformations de l'enfant, permettant un traitement efficace.

- étude clinique et épidémiologique de ces anomalies.

- promotion de toute recherche expérimentale en ce domaine.

- information sous toutes ses formes des médecins, auxiliaires médicaux, et du public sur ces problèmes...."

"Il s'agit dans un premier temps de recevoir les types de malformations et de les comptabiliser, sans en laisser échapper aucune, dans le champ d'action que se fixera l'association, d'inventorier complètement tous les malformés qu'ils soient ou non nés à terme, qu'ils soient ou non viables, qu'ils soient mort-nés ou que leur survie soit assurée, les objectifs lointains n'en représentent pas moins l'éventail complet de la reproduction, du développement, de leurs anomalies, et de leurs corrections".

Nous renvoyons le lecteur à la Thèse de GROSCLAUDE - 1970 (52) qui a décrit l'organisation de ce Centre lors de ses premiers mois de fonctionnement et à l'article de J. M. ROBERT et M. DESSEMOND (1975, réf 89).

Lors des troisièmes journées européennes de Conseil génétique tenues à GENEVE en Septembre 1974, M. DESSEMOND et coll, (78) ont rapporté la première statistique annuelle (1973) des cas de malformations recensés dans la région RHONE-ALPES à la suite de la mise en route d'une première enquête épidémiologique.

A partir de Janvier 1976, le C.R.E.M a établi une liaison permanente avec un organisme international (International clearinghouse for birth defects monitoring systems), dont le siège est à NEW-YORK et dont la méthodologie s'apparente à celle du C.R.E.M. La commission responsable de cette liaison a pris le nom de C.I.R.E.M (centre international de Référence et d'Etude des Malformations).

1.2.3.2.- International Clearinghouse for birth defects monitoring systems.

Ce système de surveillance repère de façon précise et précoce les points critiques dans les variations de l'incidence des malformations, permet de mettre en oeuvre des enquêtes épidémiologiques afin d'identifier rapidement les facteurs étiologiques. Bien qu'aucun agent tératogène réel n'ait encore été dépisté par ce biais, ses programmes informent la Santé publique de leur pays de l'incidence génitale de chaque malformation et permettent d'établir une mise à jour permanente des produits tératogènes suspectés (d'où le vocable de "monitoring" -dont la traduction française est "surveillance" ou "monitorage"-, utilisé pour définir cette structure de travail.)

Contrairement à l'approche traditionnelle menée dans un but de recherche, le monitoring vise à un recensement rapide des malformations suivi du traitement informatique sommaire des données après enregistrement systématique de celles-ci. L'ensemble des déclarations de malformations doit être suffisamment important en nombre pour que les analyses comparatives avec les incidences attendues ou générales soient cohérentes.

D'une façon générale, ces systèmes de surveillance opèrent sur un nombre de cas inférieur au nombre de cas constatés en fait et ils doivent parfois sacrifier la précision du diagnostic en faveur d'une approche la plus exacte possible du nombre de cas constatés.

Cette organisation décrite dans un article récent par J.W. FLYNT et S. HAY (80) est subventionnée par le fond national américain dit "National March of Dimes". Elle a pour but de favoriser les échanges et la communication des données statistiques, d'encourager la coopération entre les différents programmes de surveillance dispensés dans le monde. Elle aide et documente aussi ceux qui cherchent à développer un programme de surveillance dans leur pays.

Quatre rapports annuels (1 chaque trimestre) concernant près de 2 millions de naissances par an, réunissent à propos de 12 malformations précises :

- anencéphalie,
- Spina Bifida,
- hydrocéphalie,
- fente palatine,
- fente labio-palatine,
- sténose et atrésie de l'oesophage,

- atrésie rectale et anale,
- hypospadias,
- anomalies des membres supérieurs,
- anomalies des membres inférieurs,
- trisomie 21,
- omphalocèle,

Les données émanant de 13 pays ou régions, (CANADA, NORVEGE BRESIL, HONGRIE, région RHONE-ALPES-FRANCE, ETATS-UNIS, SUEDE, ISRAEL, TCHECOSLOVAQUIE, JAPON, FINLANDE, ANGLETERRE, et plus récemment IRLANDE DU NORD.)

En ce qui concerne le S.B.A et l'anencéphalie étroitement liés au sujet essentiel de notre thèse, il nous est possible de rapporter ci-dessus les deux tableaux (N° 8 et N°9) correspondant à ces anomalies, dans lesquelles la participation de la région RHONE ALPES apparaît à partir de Janvier 1976.

Nous appellerons l'attention sur deux points :

- 1° - dans la région Rhône-Alpes, l'incidence du S.B.A reste stable avec des variations non saisonnières d'aspect sinusoïdal et se maintient entre 0,2 et 0,7 cas pour 1000 Naissances.
- 2° - En Irlande du Nord, le taux apparaît 10 fois plus élevé que dans notre région en 1974 et 1975 (7 cas pour 1000) avec une tendance à s'abaisser en 1978 aux alentours de 2 à 3 cas pour 1000 naissances.

1.2.3.3. - L'Institut Européen des Géo-Mutations :

Fondé à LYON en 1978 par l'Union des caisses centrales de mutualité agricole, cet institut a intégré dans l'un de ses trois départements de recherche l'organisation française (c'est-à-dire pour l'instant l'organisation Rhône-Alpes) et en assure le financement en crédits de personnel, d'équipement et de fonctionnement.

Le C.R.E.M a pu grâce à cette aide très importante continuer à fonctionner sans interruption après avoir été aidé à ses débuts par des subventions du Ministère de la santé et de la population, de l'INSERM (ATP N°29), de la Fondation de France, de l'Etablissement Public Régional et de la Fédération des organismes régionaux d'obstétrique et de pédiatrie sociales (FOROPS). Le traitement par ordinateur des données est assuré par le Service informatique des Hospices civils de LYON.

TABLEAU N°3

N°	D.N.	N°CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
1	21.02.76	762013	69	CHÉ	F		2900	39					1	Mort-né			
2	23.02.76	762014	73	CAP	F		3370	51	44	40		35	3	V	OUI	NON	Césarienne
3	04.03.76	762015	74	AGU	F	FR	3700	51	36	40	28		2	V	OUI	NON	Césarienne
4	04.05.76	760053	42	RAY	F	FR	3220	50	34	43	38		3	V	OUI	H.N.	
5	07.05.76	760059	38	B..	M		3500			40		24	1	DCD			
6	08.05.76	760060	01	DUR.	M	FR	2980			41		26	2	V	OUI	H.N.	
7	11.06.76	760057	74	CHIA	M	FR	3300	50	37	40		27	1	V	OUI	H.N.	Césarienne
8	21.06.76	760045	38	DAV	M	FR	2500			38	35	31	4	V	OUI	H.N.	
9	26.06.76	760056	74	RIG	F	FR	3220			41	25	23	1	V	OUI	H.N.	
10	07.07.76	762017	42	HAM	F	MAGIR	3870	50	36	40		23	3	V	OUI	H.N.	
11	10.07.76	762018	69	HAN	F	MAGIR					38		3	V	OUI	H.N.	

TABLEAU N°4

N°	D.N.	N°CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrnie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
12	15.07.76	762019	69	CAK	F	M.O.						24	5	V	OUI	H.N.	Soeur même malfor.
13	16.07.76	762099	42	MAR	M	PORT	3200	51	39	40		24	I	DCD		NON	
14	30.07.76	762020	73	VIG	F	FR	3000		37	38		18	I	V		NON	Césarienne
15	03.08.76	762021	69	ROM	F	FR	3200		32	40	36		3	V	OUI	NON	
16	16.08.76	761440	01	DUL	F	FR	2970	48	32	37		30	3	V	OUI	H.N.	1 cousin S B 1 cousine débile 1 cousine mort-né
17	25.08.76	760047	42	LAU	F	FR	3050	50	34	41		26	I	V	OUI	H.N.	
18	14.09.76	760062	38	C.P.	M		3180	52	36	41			3	V	NON	NON	
19	19.10.76	760051	69	BON	M	FR	3000	44	34	40		29	2	V	OUI	H.N.	
20	07.11.76	760054	69	ALV	M											NON	
21	04.11.76	760871	74	BEG	M		2740	49	34	39	31	33	I	V			Imperforation anale Malf. vertébrale Rein sigmoïde S B occulta

TABLEAU N°5

N°	D.N.	N°CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
22	05.02.77	770037	69	BEN	M	MAGHR	3300	47	37	40		34	4	DCD			Omphalocèle
23	12.02.77	770320	69	R..	M		2900	50	35			27	2	V		NON	+ Bec de Lièvre
24	22.02.77	770002	38	AMB	M		3900		36	40	26	25	1	V			
25	03.03.77	770136	73	DUP	M	FR	3020	50	33	40		19	2	V	OUI	H.N.	
26	17.03.77	770168	42	GAG	F	FR	3300			42	27	26	1	V	NON	NON	Forceps siège S B dorso-lombaire kyste encephaloïde
27	05.04.77		69	SOH	F	FR							2	Mort-né			
28	12.05.77	770720	42	JOUR	M	FR	3150			40	27	31	2	V	OUI	H.N.	Hernie inguinale
29	28.05.77	770435	69	ALT	M	Asie	3400		37			31		V	OUI	H.N.	Crane lacunaire
30	28.05.77	770654	42	GAC	M	FR	2250	48	35	41		33	3	V	OUI	H.N.	
31	10.06.77	770860	01	QUA	M		3310	50	33	41		23	1	V	OUI	H.N.	

TABLEAU N°6

N°	D.N.	N°CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
32	30.06.77	770931	42	VER	F	FR	3200	49	33	42		20	2	V		NON	
33	17.07.77	771072	69	COE	F	PORT	2380		31	36			1	V	OUI	H.N.	
34	31.07.77	771073	42	VIL	F	FR	2850			40	35	28	3	V	OUI	H.N.	
35	21.08.77	770984	69	BAU	M	FR	3220				30	29	3	V	OUI	H.N.	
36	16.10.77	771077	74	REV	M	FR	2700	47	36	38	30	26	1	V	NON	NON	+ Urétéro-hydronéphr. sur rein unique Hypoplasie MIG Imperforation anale
37	17.10.77	771081	42	FEL	F	FR	2500	46	31	36			1	Décédé	OUI	H.N.	
38	08.11.77	771078	01	REN	F	FR	0900					38	2	Décédé		NON	+ Exophtalmie + 2 polypes visage
39	10.11.77	771080	38	JA	F		2800		36	36		19	1	V	NON	H.N.	

TABLEAU N°7

N°	D.N.	N°CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
40	19.11.77	771082	42	DOR	F				36					V	OUI	H.N.	
41	04.12.77	771083	01	DOR	F		5000		33	33		33	4	V	OUI	H.N.	
42	12.12.77	771084	69	BOU	F	MAGHR	3100		37				7	V	OUI	H.N.	
43	15.12.77	771076	01	SEV	F	FR	2900		46	34		26	2	V	OUI	H.N.	1 frère anencéphale

ANNÉE 1978 - 19 cas

TABLEAU N°8

N°	D.N.	N° CPEM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	taille	P.C.	terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
44	04.02.78	780349	38	G..	F		3156			40		37	3	V			
45	12.03.78	780637	74	CAR.	F		3370	50	41			34	2	V	NON	H.N.	
46	26.03.78	780423	74	BOU	M	MAGR			43				3	V	NON	H.N.	
47	09.04.78	780146	01	SAA	F	MAGR			39		35			V	OUI	H.N.	
48	10.04.78	780140	42	ANA	F	MAGR	3040		36	38	29	24	2	V	OUI	H.N.	
49	09.05.78	780368	73	VILL	M		3780			40		31	2	V	OUI	NON	
50	23.05.78	780356	01	BLAN	M	FR	3240		35	40	34	40	1	V	OUI	H.N.	
51	15.06.78	780429	42	GOI	M	FR	3020			40	31	30	3	V	OUI	H.N.	
52	26.06.78	780386	43	BON	F	FR			35	40	32	32	2	V	OUI	H.N.	
53	18.07.78	780818	01	CAV	F		3120			37	31	27	3	V	OUI	H.N.	
54	28.08.78	780595	01	DAQ	M	PORT	2650	49	32	40	30		2	V	OUI	H.N.	

TABLEAU N°9

N°	D.N.	N° CREM	Dép.	NOM	Sexe	Ethnie	P.N.	Taille	P.C.	Terme	Age Père	Age Mère	Rang Fratrie	Vivant ou Mort-né	Opéré ou non	Hop. Neuro ou non	Observations
55	10.09.78	781003	42	TAM	F					37	24	25		V	OUI	NON	Mégauretère sur rein unique
56	24.09.78	780690	69	CAK	F	M.O.	3490						4	V	OUI	H.N.	Soeur même malf.
57	28.09.78	780860	69	SCI	F	FR	3450			40	35			V	OUI	H.N.	
58	20.10.78	780881	69	PER	M		2620					18	I	Mort-né	NON	NON	
59	20.10.78	781034	69	YAC	M	MAGHR	2600							V	OUI	NON	
60	29.10.78	781124	26	BOY	M	FR	3500	36				44	4	V	OUI	NON	
61	30.10.78	780781	38	PUT	F		2600	48	35	38	30	42	4	V	OUI	NON	
62	03.12.78	781134	38	B..	M		2020			40		25	2	Décédé			

L'extension de ce réseau de surveillance est à l'étude en collaboration avec les Centres ou Instituts de génétique Médicale de MARSEILLE, de TOULOUSE, de GENEVE, de LAUSANNE, de BESANCON, de DIJON, de CLERMONT-FERRAND. Il pourrait constituer l'amorce d'un Réseau Européen de Tératovigilance (R.E.T), comme il existe des réseaux européens de Toxicovigilance ou de Pharmacovigilance fondés sur les mêmes principes généraux d'épidémiologie, de surveillance et de prévention.

1.2.3.4 - Résultats Originaux et commentaires -

- Intégration des données dans le cadre international :

Nous avons présenté plus haut deux tableaux (S.B.A page 49 anencéphalie page 50) qui intègrent la statistique du C.R.E.M pour les années 1976 à 1978 dans le cadre plus vaste du Clearinghouse International. Nous n'y reviendrons pas.

- Intégration des données dans le cadre de la Santé publique, à l'échelon d'une région :

Ces données apparaissent dans les tableaux ci-contre (N°s 3.4.5 6.7.8.9), à propos de 62 cas en 3 années.

Les tableaux appellent les commentaires suivants :

- sexe : garçons 29 - filles 33. La différence n'est pas significative.

- incidence globale - un des points les plus importants que nous voulions souligner dans ce travail, après l'étude de nos données c'est l'étonnante stabilité de l'incidence du SBA dans notre région :

1976	: 21 cas,
1977	: 22 cas,
1978	: 19 cas;

Nous allons dans le prochain chapitre consacré à la pathogénie, développer les arguments susceptibles de soutenir la théorie "uniciste" de J.M. ROBERT (à paraître). D'ores et déjà il apparaît ce caractère "spontané" - "constant" - "incompressible" de la dysraphie nerveuse, retrouvé par ailleurs lorsqu'on recense localement l'anencéphalie, l'atrésie des choanes, la polydactylie, l'ectrodactylie la syndactylie, la dextrocardie, la gemellité monozygote, pour ne citer que ces exemples et que J.M. ROBERT considère comme des accidents "naturels".

- Incidence mensuelle : ni la pointe de juillet 1976 (5 cas), ni le taux nul des mois de Janvier 1976, 1977, 1978 ne peuvent être considérés comme significatifs. En effet, les dossiers du C.R.E.M pour janvier 1975 donnent un chiffre de 2 S.B.A et ceux de l'I.E.G un chiffre de 1 S.B.A pour janvier 1979. 3 cas de S.B.A pour 5 mois de janvier en série au lieu de 7 attendus n'est pas significatif. Ce point particulier demandera néanmoins à être suivi.

- incidence géographique :

Le découpage en départements est artificiel. Une "grappe" de malformations peut survenir dans une ville ou une petite région à cheval sur une limite départementale. Si l'on n'y prend garde, les déclarations seront séparées, et déclarées dans les 2 départements limitrophes. C'est d'ailleurs pourquoi dans le département de la SAVOIE, l'I.E.G a commencé l'étude d'un recensement plus précis "par cantons" et tient en compte le "domicile" où la grossesse s'est déroulée, et non la "maternité" où le malformé est né (il ne faut pas imputer les déclarations de malformés d'un centre important de "grossesses à haut risque" au passif de la ville dans laquelle il se trouve). Cette notion de "grossesses domiciliées" est de grande importance dans l'épidémiologie des malformations.

Ces réserves étant faites, voici nos résultats département par département, et l'incidence par rapport au nombre des naissances cumulées sur 3 ans dans chacun de ces départements :

	<u>Total des naissances</u> <u>76 - 77 - 78</u>	<u>S. B. A.</u>	<u>Incidence</u> <u>(sur 1000 naissances)</u>
AIN (01)	14 371	10	0,7
ARDECHE (07)	6 921	0	--
DROME (26)	15 677	1	--
ISERE (38)	37 300	8	0,22
LOIRE (42)	33 720	14	0,415
RHONE (69)	69 478	18	0,26
SAVOIE (73)	12 771	4	0,31
Hte SAVOIE (74)	21 321	7	0,33

Moyenne générale autour de 3 S.B.A pour 10 000 naissances

Les disparités entre départements appellent les remarques suivantes

Les incidences sont proches de la moyenne régionale (0,3 / 1000) dans la Loire, la Savoie, l'Isère, le Rhône, la Hte Savoie où les liaisons avec les services de PMI (certificat de la 1ère semaine) sont réalisées depuis début 1976 et fonctionnent normalement.

L'incidence est nulle en Ardèche sur 3 ans (où on devait "attendre" 2 S.B.A) et très faible dans la Drôme où l'on devait "attendre" entre 4 et 5 S.B.A au lieu d'1. Dans ce dernier cas, une "bonne" liaison : I.E.G - P.M.I a été réalisée plus récemment. Il est possible que quelques cas de SBA morts à la naissance ou vivants non opérés aient échappé au recensement.

En ce qui concerne le département de l'AIN, l'incidence est double (0,7‰) de la moyenne régionale. Une enquête cas par cas est en cours et une attention particulière est portée en 1979 sur ce département. Il peut s'agir de ce que les généticiens des populations appellent un "cluster", une "grappe" et compte-tenu du taux relativement peu important des naissances (14 371), cette augmentation qui pourrait paraître comme anormale n'est en réalité pas significative.

Les autres éléments figurant dans le tableau (ethnie, poids de naissance, terme, âge paternel, âge maternel, rang dans la fratrie, malformations associées..) n'appellent aucun commentaire particulier.

1. 3 PATHOGENIE

1. 3. 1. RAPPELS HISTORIQUES -

Dans son ouvrage de 1769, intitulé "de sedibus et causis morborum" MORGAGNI (121) se posait déjà cette question : d'où vient cette association non rare chez certains nouveau-nés d'une hydrocéphalie et d'une myélo-méningocèle ? Il décrivait ces "tumeurs pleines d'eau des vertèbres" qui résultaient, selon lui, de la pression d'un fluide descendant dans "le tube de la moelle, depuis la tête hydrocéphale".

Reprenant les constatations faites avant eux par les anciens anatomistes sur le cadavre, les neuro-chirurgiens modernes ont ouvert une querelle assez vive à propos de la pathogénie de la syringomyélie d'une part, et de l'importance de la malformation d'Arnold-Chiari (que nous avons déjà évoquée lors de notre rappel des données histo-pathologiques, page 35) dans l'apparition chez le nouveau-né d'une hydrocéphalie non tumorale, ou/et d'un SBA. Bien que les discussions à propos de la physio-pathologie de la syringomyélie soit à la limite de notre sujet, nous les reprendrons brièvement, en nous inspirant d'un article de P.F. GIRARD, 1976 (112).

Le terme de syringomyélie a été créé par OLLIVIER (d'ANGERS) en 1827 dans la deuxième édition de son Traité de la moelle et de ses maladies. Il admettait que la présence d'une cavité à l'intérieur de la moelle est, après la naissance, un fait pathologique, un vice de formation de la moelle qu'il attribuait à un défaut de développement intra-utérin. (Syrinx était une nymphe d'Arcadie qui, poursuivie par le Dieu Pan, se transforma en oiseau pour lui échapper. A la coupe transversale de la moelle les cavités syringomyéliques évoquent effectivement, les roseaux accouplés de longueur inégale de la flûte, attribut classique de ce héros de la mythologie).

Il est fréquent d'observer chez les syringomyéliques d'autres malformations : hydrocéphalie, SBA ou SBO, côte cervicale, dysembryome de la moelle, kyste dermoïde, dysplasie cérébelleuse, diplomyélie, cyphoscoliose, synostoses vertébrales. Cette fréquence permet d'écarter l'idée d'une coïncidence.

A partir de ces données, HENNEBERG devait en 1913 distinguer :

- Les araphies par absence de fermeture primaire de la gouttière neurale : rachischisis, SBA, diasternatomyélie.
- les dysraphies liées à une altération tardive de la fermeture primaire telle que l'hydromyélie.

Cette distinction, purement théorique autrefois, oppose les neuro-chirurgiens modernes pour des raisons très pratiques, puisqu'elle peut entraîner aujourd'hui une modulation dans les indications thérapeutiques, et bien entendu dans leurs résultats selon qu'elles auront été ou non bien posées.

W.J. GARDNER (de Cleveland) a allumé*, puis rallumé le conflit à différentes occasions notamment en 1959 (107), 1965 (108) et dans son ouvrage "The dysraphic states from syringomyelia to anencephalia" (109) en 1973. Cet auteur, à partir d'une donnée anatomique connue depuis longtemps (et que nous avons évoqué plus haut page 42), la malformation de Chiari (1891) et Arnold (1894), fréquemment (mais non constamment) associée à l'hydrocéphalie non tumorale de l'enfant et et au SBA, a fondé une théorie hydrodynamique désormais classique que nous résumerons brièvement.

Avant que le toit du IV^e ventricule ne devienne perméable, il existe une hydrocéphalomyélie physiologique, interne et non communicante. Lorsque le toit devient perméable par suite de l'ouverture des orifices anatomiques décrits par LUCHSKA et MAGENDIE, le liquide ventriculaire remplit les espaces arachnoïdiens, l'hydrocéphalomyélie devient externe et communicante. Enfin, lorsque les villosités et corpuscules de ~~Paccioni~~ s'ouvrent, le L.C.R est résorbé et l'hydrocéphalomyélie est compensée et corrigée. Mais ces différents stades peuvent être perturbés (et ces "perturbations" selon GARDNER pourront entraîner des "malformations" plus ou moins importantes qu'il classe en 4 stades)

- Stade I : malformation d'Arnold-Chiari, hydromyélie, élargissement du canal rachidien, fusion des corps vertébraux, SBO ou méningocèle.

- Stade II : déroulement d'une moelle hydromyélique s'ouvrant en arrière et en avant pour reconstituer deux héli-moelles ou diasternatomyélie.

- Stade III : ouverture de la moelle hydromyélique à la peau myélocèle.

* "DYSRAPHIA" implying faulty closure is purely hypothetical... myelomeningocele, subsequently referred to as myelocele, results from rupture of the neural tube (myeloschisis) not from its failure to close.

- stade IV : ouverture de la moelle hydromyélique à la peau en arrière (myélocèle) et en avant dans le tube digestif (fistule intestinale)

En plus simple encore, voici selon GARDNER "l'histoire naturelle" de la syringomyélie : par suite de la malformation embryologique (l'anomalie de Chiari) l'orifice d'évacuation du IV^e ventricule qu'est le trou de Magendie (les trous de Lushka étant plus hypothétiques) est obstrué. Le L.C.R sous pression cherche une issue qu'il "trouve" en disséquant les espaces épendymaires, d'où la formation progressive d'une cavité dans la substance grise du bulbe, puis de la moelle, C'est le "syrinx" quasiment incurable jusqu'au jour où GARDNER joignant la pratique à la théorie a ouvert chirurgicalement chez les syringomyéliques le trou de Magendie avec souvent de bons résultats En France ABOULKER en 1979 (94) s'inscrit totalement en faux contre la théorie de Gardner avec des arguments anatomiques, cliniques, radiologiques, chirurgicaux nombreux que nous ne développerons pas ; mais nous pouvons schématiser ainsi ce conflit loin de s'éteindre :
- pour GARDNER il s'agit d'un processus primitif intra-crânien avec blocage dans le sens cerveau-moelle.
- Pour ABOULKER il s'agit d'un processus primitif rachidien avec blocage dans le sens moelle-cerveau.

Nous ne nous serions pas étendue aussi longuement sur ces théories opposées ("rupture of the neural tube", ou "failure to close") si elles ne visaient à expliquer ou plutôt à rendre compte sous certains angles :

- de la pathogénie du SBA,
- de la fréquente association au SBA de la malformation d'Arnold-Chiari avec ou sans hydrocéphalie.

Or, à aucun moment, nous a-t-il semblé, ces auteurs n'usent d'arguments embryologiques (ou si GARDNER par exemple en use, c'est en méconnaissant les vraies étapes de l'embryogénèse du tube neural que nous avons rappelées page 31) ni d'arguments de tératogénèse expérimentale, ni surtout d'arguments génétiques. Ces neuro-chirurgiens discutent éventuellement de l'opportunité de leurs indications opératoires et de l'excellence de leurs résultats post-opératoires lorsque l'indication a été bien posée, et la technique qu'ils proposent bien appliquée.

Nous empruntons à J.M. ROBERT (article sous presse) les éléments suivants d'une théorie pathogénique "synthétique" concernant l'origine du SBA, qu'il estime pouvoir soutenir en usant de tous les arguments possibles à notre disposition à l'heure actuelle.

1. 3. 2. THEORIE SYNTHETIQUE (J.M. ROBERT)

"Spina bifida have been interpreted by pathologists, neurosurgeons and relatively recently by experimental teratologists. Some developed their opinions through observations in children, others through observations in rats or mice. Some looked at gross specimens weeks after birth ; others at microscopic sections of embryos or fetuses. It is not surprising that differences of opinion exist as to the earliest minute deviations from the normal which nobody has actually seen. We all interpret and extrapolate our limited findings and there is no room for expressions of certainty or heated debate".

Josef WARKANY - Morphogenesis of spinabifida
1977 (129)

N'y a-t-il vraiment rien à répondre à Josef WARKANY ? n'est-il pas possible de relier tous les faits clairement établis par les "pathologistes, neurochirurgiens, les tératologistes" et aussi, par ceux dont il ne parle pas, les généticiens et... les zoologistes ?

1. 3. 2. 1; ARGUMENTS TIRES DE LA PHYLOGENIE

L'adage d'HAECKEL (1883) : "l'embryogénèse récapitule la phylogénèse" ou théorie de la récapitulation n'a jamais été aussi actuel. Lors de la mise en place de ses tissus et de ses organes, et lorsqu'il "efface" de lui-même certaines structures archaïques, l'embryon humain suit, d'information en information, un programme exempt de retour en arrière, comme de tout "accident". Certains de ces "accidents" normalement évités sont pour certaines espèces qui ont précédé les primates dans l'Evolution, un fait "naturel" (absence de choanes, fentes branchiales, dextroposition cardio-aortique, syndactylie, appendice caudal par exemple).

Nous ne "descendons" pas directement de l'Amphioxus (en grec "pointu aux 2 extrémités") animal du genre des Céphalocordés.

Maïs les Procordés (amphioxus ou tuniciers) présentent suffisamment d'affinités avec les vertébrés pour qu'on puisse les réunir dans le vaste groupe des Cordés. Dans le premier chapitre de ce travail, les rappels nécessaires ont été faits au sujet de l'apparition et de la quasi-disparition de la notocorde (ou chorde dorsale) dans l'espèce humaine. Or, l'animal le plus ancien qui possède à la fois une notocorde et un tube neural est l'amphioxus. Il est admis actuellement que les Procordés et les Vertébrés auraient un ancêtre commun. Les céphalo-cordés représenteraient alors un petit rameau latéral issu du tronc de base des Cordés.

Si nous arrêtons quelques instants notre étude à la description de cet animal selon Y. FRANCOIS (105), nous constatons que du rostre antérieur à la pointe de la queue s'étend une baguette élastique, la notocorde formée par un empilement de larges cellules vacuolisées entourées d'une gaine fibreuse. Au dessus de la chorde s'étend d'avant en arrière l'axe nerveux constitué par un tube creux à parois épaisses tout à fait comparable à la moelle épinière des Vertébrés. Le canal de l'épendyme est tapissé de cellules épithéliales en couche monocellulaire, y compris à l'extrémité antérieure de l'animal. Dans cette région le canal se dilate en une vésicule frontale dont les parois ne sont nullement épaissies, et ne comportent pas de neurones ; cette vésicule frontale est formée, elle aussi, d'une seule assise de cellules épithéliales ciliées. Le tube neural n'est pas entièrement soudé à sa partie dorsale : il existe en arrière de l'épendyme une fente dorsale médiane qui provient de ce que les lèvres de la gouttière neurale ne se sont pas complétement soudées. Chez l'amphioxus le neuroschisis postérieur est un fait physiologique.

1. 3. 2. 2. ARGUMENTS TIRES DE L'HISTO-PATHOLOGIE

- en 1886, Frederich von RECKLINGHAUSEN (126) développe le concept que la lésion qui mène au SBA débute par un défaut de soudure de la plaque neurale à sa partie caudale. C'est de cette "erreur" initiale que viendront, secondairement, toutes les lésions tissulaires constatées alentour (théorie dysembryoplasique du SBA).

Dès lors la plaque neurale "git comme un livre ouvert" (WARKANY loc. cit.) baignée de liquide amniotique. Elle va partiellement dégénérer et être en partie détruite. Il arrive qu'elle s'épithélialise et apparaisse à l'examen comme en partie recouverte de peau.

La régénération des nouveaux tissus peut donner à la lésion une certaine protection mais on ne constate jamais de réparation des tissus nerveux endommagés ou détruits. C'est RECKLINGHAUSEN (Loc. Cit.) qui déjà à l'époque, avait décrit la zone centrale (zone mēdullovasculosa) faite de restes nerveux et de vaisseaux sanguins, puis la zone épithélialisée (zona épitheliosa), enfin la zone cutanée (zona cutanea)

- le syndrome du filum terminal (JONES 1956, ref 115 - GARCEAU 1953, réf 106) ou syndrome de la moelle "attachée". On sait que l'ascension du cordon médullaire se fait progressivement chez l'homme au cours de la croissance. Cette ascension de la moelle épinière au moment de la croissance est telle que :

- . à la naissance à terme, le cône médullaire est au niveau de L2-L3 et le sac dural se trouve au niveau de S2
- . à 5 ans le cône médullaire se trouve dans 98 % des cas entre D 12 et L2.

Lorsqu'on découvre lors d'une myélographie que le cône médullaire est en dessous de L2 on parle d'un défaut du processus d'ascension médullaire. L'intervention chirurgicale, dictée par l'apparition de troubles moteurs ou d'atrophie musculaire au niveau des membres inférieurs, de troubles urinaires d'origine neurologique, rencontre souvent des anomalies histo-pathologiques appartenant au cadre des dysraphies lombo-sacrées : fixation anormale du filum à la dure-mère mais aussi SBO, lipomes intra-rachidiens, ou même diastématomyélie (HEYER et coll, 1977 réf 18). Dans près de la moitié des cas, d'après ces auteurs l'intervention serait suivie d'une amélioration des signes cliniques.

1. 3. 2. 3. CONSTATATIONS DE LA TERATOGENESE EXPERIMENTALE

Les premières recherches en ce domaine sont françaises (ANCEL et coll en 1941, réf 95 ; en 1946 réf 96) Le bleu trypan a été administré à la ratte gestante par GILLMAN et coll en 1948 (111) Toujours chez le rat sont à noter également la tératogénicité de l'administration à hautes doses de vitamine A (GIROUD et coll en 1957, réf 113) des salicylés (WARKANY et coll en 1959, réf 128) BARSON en 1972 (99) chez l'embryon de poulet a étudié les effets de l'administration d'anticorps tissulaires spécifiques.

Nous pensons que s'agissant du problème de la pathogénie du SBA ces expériences de tératologie apportent une contribution mince et critiquable. Quel est le point commun pathogène des substances aussi variées ? Nul ne s'est avancé à le suggérer. BROWN en 1970 (102) à travers une fenêtrée faite dans un oeuf de poule fertilisé a vu après administration d'un tératogène une gouttière neurale fermée se réouvrir au niveau du mésencéphale. GARDNER en 1977 (110) s'est évidemment emparé de cette constatation isolée, pensant apporter un élément de plus à l'appui de la théorie hydrodynamique qu'il soutient. Récemment LENDOW en 1975 (119) a observé chez l'embryon de rat traité par le bleu Trypan des "blebs". Mais ces "bulles" étaient remplies de sang et représentaient le résultat de la dysraphie et non sa cause selon l'auteur lui-même, et cela contrairement à ce que pense Miss Dorcas PADGET en 1970 (123) qui découvrit fortuitement un embryon de singe qui avait "réouvert" sa plaque neurale primitivement fermée.

Le seul intérêt de ces méthodes est de nous permettre de suivre le développement d'une malformation de son étape la plus précocément repérable jusqu'à la naissance. Elles ne nous permettent pas d'extrapoler de l'animal à l'espèce humaine. D'ailleurs la liste des tératogènes, reconnus dans l'espèce humaine (dont bien entendu certains médicaments célèbres) est relativement brève. Les plus "efficaces" la thalidomide notamment ne semblent pas avoir augmenté l'incidence de dysraphies nerveuses par rapport à l'incidence connue dans une population générale.

1. 3. 2. 4. ARGUMENTS TIRES DE L'EPIDEMIOLOGIE

Le terme d'épidémiologie a été créé en 1864. L'épidémiologie répond aux "recherches sur les causes et la nature des épidémies" (Littré). Par extension, on parle "d'épidémiologie des malformations". L'expression n'est pas très heureuse car aucun épidémiologiste "de métier" n'a été formé à aborder cet ensemble de phénomènes complexes qui réclament pour l'appréhender la collaboration de nombreuses disciplines dont nous avons rappelé plus haut l'intérêt qu'elles portent aux malformations.

S'agissant de SBA et d'abord de la recherche de ses causes, la relecture du chapitre 1.2 ci-dessus, notamment les lignes consacrées aux facteurs d'environnement maternel ou global apporte peut de faits signifiants. On peut écrire que ni l'âge de la mère, ni ses antécédents obstétricaux, ni son état pathologique éventuel, ni sa classe sociale, ni sa nourriture, ni l'alcool, ni les médicaments qu'elle a pu ingérer, ni les solvants ni les habitudes qu'elle a pu

manipuler n'ont jamais créé de toutes pièces un SBA chez l'enfant qu'elle porte.

Le taux de base ("baseline" des anglo-saxons) de l'incidence du SBA pour une population donnée, stable, reste identique à lui-même. Tout au plus peut-on retenir une certaine variation séculaire, dans le sens d'un abaissement régulier de cette incidence (et probablement plus accusé encore qu'il n'y paraît car il y a quelques dizaines d'années les recensements systématiques n'étaient pas exhaustifs comme ils tendent à le devenir de nos jours).

Par contre, on doit noter :

- la présence fréquente de malformations majeures du système nerveux, notamment de SBA, dans les produits de conception spontanément éliminés ;

- l'inégalité ethnique qui est la donnée la plus frappante, pouvant varier du simple au décuple d'une population à l'autre. Les mélanodermes, les xanthodermes sont peu atteints, les calcasoïdes très inégalement. Les études sur l'incidence après migration sont incomplètes et contradictoires. En particulier, elles ne tiennent pas assez compte du degré de métissage de la population après sa migration.

Ainsi, l'étude de l'épidémiologie, recherche des causes, innocente l'environnement et attire l'attention sur une susceptibilité inégale naturelle des humains à l'égard du SBA. Elle n'apporte aucun renseignement valable sur leur nature . Nous pensons que la génétique est plus éclairante à cet égard.

1. 3. 2. 5. ARGUMENTS TIRES DE LA GENETIQUE = HUMAINE

- le facteur familial est indiscutable - Dans de rares observations il est la traduction d'un caractère mendélien, monofactoriel hérité en dominance ou en récessivité. Dans des observations plus nombreuses mais moins détaillées, il existe une constellation intra-familiale de formes considérées comme des dysraphies mineures SBO, avec ou sans énurésie infantile, fossette coccygienne, syndrome du filum terminal. Le "risque empirique" pour les naissances à venir lorsqu'il y a eu un ou plusieurs cas de SBA ou d'anencéphalie dans une fratrie s'élève de façon importante, justifiant comme nous le verrons l'amnio centèse systématique.

- les caryotypes de l'enfant et du couple parental sont toujours normaux. Le SBA venu à terme n'est donc pas créé par une aberration chromosomique.

- la nature de l'action génétique n'est pas de type pléiotropique

(on parle de gène pléiotrope quand un seul gène mendélien crée à lui seul plusieurs malformations très différentes : syndrome de Laurence-Moon ; syndrome de Meckel ; syndrome d'Ellis Van Creveld ; syndrome d'Jvemark etc...). Un enfant atteint de SBA n'est pas un polymalformé. Les autopsies complètes lors des décès néo-nataux, les examens para-cliniques chez les SBA parvenus à l'âge adulte ne montrent pas plus de malformations associées chez ces sujets avec SBA que chez des sujets sans SBA pris au hasard (en particulier malformations faciales, cardiaques, hépato-digestives, génitales, rénales ou ostéosquelettiques) Il n'est pas inutile d'insister sur ce point car au cours de notre revue de la littérature nous avons constaté l'affirmation inverse au sein d'articles rédigés par certains épidémiologistes : on compte le SBA comme première malformation, malformation d'Arnold-Chiari comme seconde, l'hydrocéphalie comme troisième, les pieds-bots comme quatrième, la luxation des hanches comme cinquième etc... De telles études, qui dénotent une méconnaissance totale de l'embryologie, de la physiologie du LCR et de "l'orthopédie intra-utérine" non seulement n'ont aucune valeur, mais ont entraîné et semblent entraîner encore certains organismes internationaux, publiques et privés sur la voie d'une méthodologie coûteuse et dépourvue d'avenir.

- toutes les études sérieuses aboutissent à la notion d'une hérédité polygénique. Mais la vieille notion d'"hérédité à seuil" de CARTER et EVANS, doit être entièrement revue à la lumière des données de l'embryologie moderne. De même la notion classique en génétique végétale et animale d'"héritabilité" ne doit plus être appliquée telle qu'elle au problème du SBA et des dysraphies nerveuses en général. Ces méthodes mathématiques permettent, (dans d'autres occasions, que celle qui nous intéresse) de faire la part de ce qui revient à l'hérédité et au milieu dans la détermination d'un caractère à partir de la mesure de la ressemblance entre apparentés, c'est-à-dire des corrélations intra-familiales. Cette "ressemblance" peut être due au fait que des sujets apparentés possèdent des gènes identiques par descendance mendélienne, c'est-à-dire des gènes qui dérivent par réplifications successives d'un même gène ancêtre. Mais cette notion vague de "ressemblance" étudiée sur de grands échantillons, est inadaptée à l'approche moderne des problèmes d'ordre embryologique.

= ANIMALE

Beaucoup plus que les expériences de tératogénèse routinières

et peu probantes, on doit, lorsqu'on discute de la nature du SBA observer avec attention le déroulement des recherches modernes faites à propos de la mutation T chez la souris, de l'anglais "tailless" (sans queue ou anoure). Ce système génétique (qui s'apparente cliniquement à l'agénésie sacro-coccygienne dans l'espèce humaine) est sous la dépendance de 6 paires de loci en liaison étroite sur le chromosome 17 de la souris non loin du complexe d'histocompatibilité dit H₂ (homologue du complexe HLA dans l'espèce humaine porté sur le bras court du 6). Ces 6 paires de loci peuvent être occupées par des gènes dit t₁₂ - le gène "produit" une protéine aux propriétés antigéniques que les auteurs cités en bibliographies (97, 98, 101, 103) ont pu caractériser également au niveau du spermatozoïde humain et des cellules de certains cancers de la souris (tératocarcinome). Les souris qui sont homozygotes pour les mutations t à la plupart de leurs 12 loci meurent durant la vie embryonnaire ou foetale de malformations majeures. L'heure de la mort dans la vie embryonnaire aussi bien que l'éventail des malformations sont différents et caractéristiques de tel ou tel allèle porté à tel ou tel locus. Les anomalies qui surviennent impliquent généralement les structures nerveuses et aussi la notochorde. Les hétérozygotes (portant à certains loci des gènes intacts, non mutés) naissent sans queue ou avec un spina bifida.

1. 3. 2. 6. CONCLUSION

"On continuera sans doute longtemps d'enseigner séparément les différentes branches de la biologie mais c'est pour la commodité de l'exposé. Au laboratoire se pratique une science de plus en plus unifiée où des méthodes issues de disciplines différentes, oeuvrent à la solution d'un même problème. Ainsi, de la génétique et de l'embryologie deux chapitres de la biologie initialement construits avec des moyens matériels ou concepts bien distincts, qui travaillent maintenant souvent de pair".

(H. CONDAMINE - La Recherche N°50 Nov 74, P.983)

De fait, un embryon ne peut se développer normalement qu'en fonction des informations normales codées sur l'ADN normal de son père et de sa mère porté par des gènes lesquels, s'ils sont encore mal précisés dans l'espèce humaine, n'en existent pas moins et sont susceptibles de mutations.

La pathogénie du SBA est l'un des problèmes les plus actuels de la "génétique du développement".

- les gènes du développement codent pour des "produits" à structure protéique inconnue mais parfois repérable grâce à leurs propriétés antigéniques à la surface des cellules (ainsi l'antigène de surface t_{12} dans la mutation T chez la souris)

- on a montré récemment (127) que la plupart des cellules embryonnaires communiquent électriquement et chimiquement par l'intermédiaire d'adhérences perméables, appelées "gap junctions" (ou jonctions lacunaires) entre leurs membranes externes. Les ions et même de grosses molécules peuvent passer librement entre deux cellules ainsi couplées. Cette communication intercellulaire peut jouer un rôle important dans la formation des domaines cellulaires qui ont un comportement collectif lors du développement embryonnaire.

- l'observation directe des groupes cellulaires (114) appartenant d'une part à la plaque neurale, d'autre part à l'ectoderme avoisinant a mis en évidence des "contraintes de cisaillement". Dans cette zone limitrophe, les cellules de la plaque neurale se rétractent à grande vitesse. Elles sont adjacentes aux cellules épidermiques qui, elles, sont en train de s'aplatir, leur surface externe s'accroissant. Ces cisaillements précoces peuvent bloquer ou altérer le fonctionnement des jonctions lacunaires entre les cellules limitrophes de la plaque neurale et de l'épiderme, entraînant une rupture de leurs liaisons. A l'inverse, un cisaillement trop tardif peut nuire à la séparation fonctionnelle des ébauches qui surviendra à son heure.

- ces migrations cellulaires sont génétiquement programmées. Il paraît logique qu'un système polygénique comportant plusieurs couples de loci, eux-mêmes pouvant être occupés par des gènes, mutés différents de l'allèle normal, préside à ces unions cellulaires, à leurs échanges, à leur séparation le moment venu. Le nombre des récepteurs membranaires leur sensibilité sont également sous contrôle génétique. Une large gamme de phénotypes différents, du simple "sinus dermique" au SBA, pourrait être logiquement observée selon le lieu et la qualité du gène muté.

S'agissant d'autres dysraphies bucco-faciales (fente labiale ou labio-vélo-palatine, fente palatine isolée) ou antérieures (laparoschisis omphalocèle) des phénomènes comparables peuvent jouer et l'on sait que leur hérédité est également considérée comme "polygénique".

S'agissant de la persistance de structures plus primitives dans l'évolution (membrane choanale, restes branchiaux, membrane interdigitale provoquant la syndactylie, appendice caudal) d'autres mécanismes interviennent, mais ils sont aussi très probablement à commande génétique (gènes "effaceurs" entrant en jeu à un moment donné rencontrant des cellules réceptrices sensibles ; en leur absence ou s'ils sont inefficaces les structures archaïques ci-dessus rappelées peuvent subsister). Un acte chirurgical suppléera la carence du ou des gènes généralement hérités en dominance autosomique. Ces gènes effaceurs ont été acquis au cours de l'évolution et conservés par la sélection. Leur inefficacité à la suite d'une mutation entraîne sur ce point un retour en arrière dans l'histoire naturelle de l'embryon. Nous les appelons des paléogènes. Ils jalonnent l'histoire des êtres vivants de la cellule à l'homme. Les mécanismes génétiques complexes qui aboutissent à la plaque neurale, à son isolement, à sa transformation en gouttière puis en tube n'existent pas chez l'amphioxus. Eux aussi sont apparus ultérieurement. Nous proposons de les ranger dans cette théorie synthétique, aux côtés des autres paléogènes dont l'apparition successive rend compte de la forme humaine définitive.

DEUXIEME PARTIE

DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION

2. 1. RAPPELS

2. 1. 1. RAPPELS CLINIQUES

Le nouveau-né atteint de Spina bifida doit être examiné immédiatement dans le but principal de différencier myéloméningocèle et méningocèle pure. En effet, dans chacun de ces 2 cas, la conduite à tenir est bien différente :

- la décision est à prendre de toute urgence s'il s'agit d'une myéloméningocèle, c'est-à-dire d'un Spina bifida aperta ulcéré ou en imminence de rupture.

- au contraire, la décision thérapeutique peut être remise à plus tard s'il s'agit d'un spina bifida avec revêtement cutané, sans risque infectieux ni fonctionnel, c'est-à-dire le plus souvent dans le cas d'une méningocèle pure.

L'Inspection : rarement il s'agit d'une simple dehiscence du canal médullaire et du revêtement cutané. Le plus souvent, il s'agit d'une masse médiane, sur la ligne des épineuses, lombaire ou lombo-sacrée 9 fois/10. Les localisations cervicales ou dorsales pures sont beaucoup plus rares, et nous les avons éliminées de notre étude. La masse est de taille éminemment variable (5 à 10 cm de diamètre) pédiculée ou plus souvent sessile.

On examine très soigneusement le revêtement de la poche :

- soit il est recouvert d'une peau mince, transilluminable, et il s'agit d'une méningocèle.
- soit il est simplement pellucide, incomplètement épidermisé, et il s'agit d'une myéloméningocèle, réalisant un aspect caractéristique en cocarde, avec 3 zones concentriques :

- la peau est rouge, angiomateuse au niveau de la circonférence d'implantation,

- la zone intermédiaire est mince, et c'est elle qui peut s'effondrer sous la pression du LCR (il s'agit de l'arachnoïde)

- le pôle supérieur est rouge sombre, irrégulier, on peut y reconnaître la terminaison de l'aire médullaire. Un suintement en son centre peut indiquer la persistance du canal de l'épendyme. L'examen local sera complété par des prélèvements, à la recherche de l'infection locale qui est constante au bout de quelques heures.

L'examen neurologique :

- dans le cas d'une méningocèle pure, il est normal.
- dans le cas d'une myéломéningocèle, il appréciera :

l'existence ou non d'une paraplégie, complète ou incomplète,

- ° Le tonus des membres inférieurs,
- ° L'existence de troubles sphinctériens (béance anale, abolition de réflexe anal, émission d'urine en dehors des mictions)
- ° L'existence ou non d'une hydrocéphalie congénitale (mesure du périmètre crânien : il y a hydrocéphalie au-dessus de 37 cm pour un nouveau-né à terme de 50 cm)
- ° L'existence de signes neurologiques anormaux sus-jacents à la lésion,
- ° L'existence de déformations associées, dont certaines sont très fréquentes (notamment luxation de hanches, pieds bots) Certains signes associés assez fréquemment au spina bifida peuvent être vus dès la première radiographie du crâne :
 - malformation d'Arnold Chiari
 - crâne lacunaire.

2. 1. 2. EVOLUTION

Qu'il y ait intervention ou non dans la période néo-natale, la mortalité des nouveau-nés atteints de spina bifida reste lourde. On peut juger en partie de l'évolution par un premier bilan :

- siège de la lésion (dorso-lombaire, lombaire ou sacré)
- retentissement orthopédique : attitude vicieuse des membres inférieurs, luxation de hanches, pieds bots,
- retentissement urinaire et anal,
- périmètre crânien : l'existence d'un crâne lacunaire fait craindre une hydrocéphalie évolutive.

Hormis les cas rares d'atteinte dorso-lombaire haute (au pronostic redoutable -même opérée- d'hydrocéphalie majeure dès la naissance,) tous les nouveau-nés actuellement sont opérés dans les premières heures suivant la naissance, sauf avis contraire des parents.

Dès l'intervention, on institue une antibiothérapie à large spectre, puis fondée sur les résultats des prélèvements.

On surveille attentivement l'évolution du périmètre crânien, et dans la grande majorité des cas, on constate l'apparition rapide d'une hydrocéphalie secondaire, qui conduit à poser l'indication de dérivation ventriculo-atriale ou ventriculo-péritonéale par valve de Holter.

On constate, selon BORDE et Coll (130) 10% de complications septiques, mineures ou non. Au bout de quelques semaines, et parfois au prix de réinterventions , l'hydrocéphalie est jugulée.

On essaie de réduire au minimum le temps de première hospitalisation non sans avoir auparavant fait le point sur l'état sphinctérien et commencé un traitement orthopédique si besoin. Le contact avec la famille est à ce moment très important, et conditionne pour une part l'évolution de l'enfant. Il est important de longuement expliquer les différents problèmes aux parents, et parfois de les former en leur apprenant par exemple la méthode d'expressions vésicales de Crédé en cas d'incontinence.

- Au cours des premiers mois, l'enfant est revu régulièrement en consultation, avec toujours surveillance constante du périmètre crânien.

- vers 2-3 ans, on envisage la marche, sans appareillage pour certains, avec un appareillage pour d'autres. La marche, même si elle ne constitue qu'une autonomie restreinte, est un excellent stimulant psychique pour l'enfant et sa famille.

Sur le plan urinaire, les recherches d'infections sont répétées de même que les recherches radiologiques d'atteintes du haut appareil, dues à la mauvaise évacuation vésicale. Les incontinenances posent des importants problèmes sociaux qu'on essaie de restreindre par l'appareillage de la verge chez le garçon, et les sondages itératifs chez la fille.

J. BORDE et coll en 1978 (130), avec un recul de quelques années sur une série de 113 cas (1967-75) ont conclu :

- Décès : 31 cas sur 113 : - 12 décès rapides ont suivi une attitude abstentionniste, - 9 décès après intervention, dans la période néonatale, - 10 décès sont survenus dans les premiers mois. Donc, que l'enfant soit traité ou non, la mortalité reste importante.

- Développement psychique et intellectuel : J. BORDE a noté une absence de corrélation entre un Q.I bas et une hydrocéphalie lorsque celle-ci est traitée efficacement.

Dans une expérience, portant sur 19 cas, donc assez peu importante,

il a noté 7 Q.I bas, à 55 en moyenne et 12 Q.I normaux, à 95 en moyenne - Le problème familial est très important et conditionne en partie le devenir de l'enfant. Un milieu non réceptif est de toute façon une catastrophe pour l'évolution de l'handicapé.

Nous reviendrons sur ces problèmes dans la dernière partie de ce travail.

2. 1. 3. TRAITEMENT

Les seules indications immédiates concernent les myéломéningocèles. Le traitement a alors pour but d'éviter une infection du L.C.R et de l'aire médullaire, qui serait responsable d'une aggravation des troubles neurologiques et peut-être de l'apparition de l'hydrocéphalie. L'infection, selon MATSON, est constante à la 24ème heure, et il convient donc d'opérer avant ce délai, et si possible avant la 6ème H. Si toutefois le revêtement cutané paraît solide, certains auteurs préconisent d'attendre sous nursing et antibiothérapie pour avoir une meilleure connaissance neuro-radiologique de l'état local et de l'évolutivité d'une éventuelle hydrocéphalie, attitude à réviser en cas d'hydrocéphalie galopante ou d'aggravation des signes neurologiques.

Nous ne ferons qu'évoquer la technique chirurgicale :

Elle doit tenir compte des 3 plans essentiels : la peau, la dure-mère et la moelle et ses racines.

- la moelle et ses racines : la terminaison médullaire au niveau de la plaque neurale n'a plus de valeur fonctionnelle. Elle est donc en général réséquée, d'autant plus qu'il existe fréquemment une réaction inflammatoire locale.

Au niveau du collet de la poche, la moelle peut être fixée, elle sera donc libérée.

Les racines se terminant au fond du sac ne sont pas fonctionnelles et seront sacrifiées. Celles qui naissent de la moelle ectopique seront respectées.

- la dure-mère : après réintégration des éléments nerveux dans le canal rachidien, la fermeture de la dure-mère et des éventuelles plasties aponévrotiques doit être d'une étanchéité la plus parfaite possible. Si le défaut de la dure-mère est important, on fera une plastie de dure-mère lyophilisée.

Dans certains cas, on sera amené à faire une fermeture plus complexe aux dépens des masses musculo-aponévrotiques dorso-lombaires.

- La peau : le principe est de fermer sans tension et en peau saine, ce qui est facilement réalisable si le collet de la malformation est réduit.

Si le collet est très large, on envisagera des incisions en S couché.

Enfin, on sera parfois obligé d'utiliser la partie circonférentielle de la poche comme matériel de fermeture, même si elle est d'aspect angiomateuse. Le traitement des méningocèles pures peut se faire plus tardivement et la technique chirurgicale est plus simple étant donnée l'absence d'éléments nerveux dans la poche.

2. 1. 4. SEQUELLES

Dans le cas des méningocèles, les séquelles sont nulles ou peu importantes : troubles sphinctériens mineurs ou troubles moteurs distaux. Dans le cas des myéломéningocèles, les séquelles dépendent pour une large part de l'état initial, Elles sont :

- Neurologiques : paraplégie ou paraparésie,
- hydrocéphalie qui l'orsqu'elle est bien traitée n'entraîne pas par elle-même de déficit intellectuel,
- orthopédiques : si l'attitude vicieuse des membres inférieurs a été bien combattue, la marche est possible, soit sans appareillage, soit plus souvent avec un appareillage, source d'escarres. Il est certain que dans les formes lombo-sacrées, il faut beaucoup d'efforts et d'interventions pour aboutir à une autonomie restreinte de déplacement. Beaucoup d'enfants présentent après la mise en place de cet appareillage des fractures itératives ou des scolioses qu'il faut surveiller.
- sphinctériennes : on arrive à faire régresser la plupart des béances anales par la rééducation. Mais l'incontinence urinaire reste l'une des difficultés majeures de l'enfant atteint de myélo-méningocèle. Une surveillance constante des urines doit permettre de retarder l'atteinte du haut appareil urinaire.

- Les études dont nous avons eu connaissance sur le développement psychique et intellectuel de ces enfants, portent sur des séries trop restreintes, mais il en ressort qu'un peu moins de la moitié des sujets porteurs d'un spina bifida traité ont un Q.I supérieur à 80.

- enfin nous avons inclu dans le chapitre des séquelles, les problèmes sociaux que pose cette malformation avec :

le défaut de continence,

les difficultés de scolarisation pour les enfants

d'intelligence normale en raison de la mauvaise continence et de l'appareillage. Les centres spécialisés sont souvent éloignés du domicile des parents ou offrent des possibilités scolaires modestes dans des classes où sont réunis des enfants de niveau intellectuel variable.

2. 2. OBSERVATIONS

R... Stéphanie - HN/1 - N°7605724

- Naissance : le 4.5.76 à ROANNE (42)

Terme dépassé (43 semaines)

P.N : 3 kg 220 - P.C : 34 cm

- adressée pour tuméfaction de la moitié supérieure de la fesse gauche, expansive aux cris, déviant le sillon interfessier vers la droite.

Aucun trouble neurologique.

- radiologiquement : méningocèle sacrée para-médiane gauche sans anomalie médullaire associée, avec refoulement de sacrum qui présente une concavité droite.

- UIV : reflux vésico-urétéro-pyélique.

- Intervention le 1.6.76 à l'âge de 3 semaines : cure radicale : méningocèle sacrée simple, ne contenant pas d'éléments nerveux, épidermisée.

- suites immédiates simples.

- Non revue.

D... Michel - HN/2 - N°7604989

- Naissance : le 8.5.76 à MONTREVEL en BRESSE (01) à terme

P.N : 2 kg 980 - P.C : 32 cm.

Myéломéningocèle dorsale basse - pas de paraplégie.

- Intervention : le 8.5.76 - cure radicale.

- Suites : immédiates simples - bonne mobilité des membres inférieurs.

- Non revu (suivi à ST ETIENNE)

C... F... Sylvain - HN/3 - N°7606428

- Naissance : le 11.6.76 à CLUSES (74)

P.N : 3 kg 300 - PC : 37 cm

myéломéningocèle lombaire épidermisée - pied bot gauche.

- Intervention : le 11.6.76 , le jour de la naissance : cure radicale.

- Suites : - immédiates :

le lendemain, aucun mouvement spontané des membres inférieurs.

Une semaine plus tard, quelques mouvements de flexion à droite.

Incontinence urinaire totale. E.E.G Normal.

- secondaires :

évolution rapide vers l'hydrocéphalie dès le 3ème jour

le PC passe de 37 cm à la naissance, à 45 cm le 6.7.76 à 25 Jours

Le 8.7.76, à 27 jours de vie, mise en place d'une valve de Holter ventriculo-atriale par la jugulaire droite.

Envoi au pavillon T Bis 4 (H.E.H) pour bilan orthopédique d'une paraplégie avec déformations importantes des pieds ; puis transfert à la pouponnière de La Chaux le 15.8.1976 à l'âge de 2 mois.

- Tardives : à 4 mois, le 21.10.76

Bon développement avec bonne organisation psycho-motrice -

commence à tenir sa tête - bon fonctionnement de la valve :

fontanelle non tendue - P.C : 48,5 cm

Mouvements de la racine des membres, mais hypotonie totale à partir du genou.

à 16 mois : le 6.10.77

l'enfant sourit, commence à parler.

Augmentation du P.C de 1 cm 1/2 en 1 an : P.C à 50 cm

la valve fonctionne bien. Urine par expressions vésicales
constipation opiniâtre. Légers mouvements spontanés des membres inférieurs.

Luxation antérieure de hanches bilatérale.

Cotyles plats - mise en traction. Indication opératoire posée

- Non revue.

D... Vivian - HN/4 - N°7606785

- Naissance : le 21.6.76 à BOURGOIN (38)

P.N : 2 kg 500

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte - béance anale - paraplégie des membres inférieurs. 3ème enfant de la fratrie, les 2 premiers sont en bonne santé.

- Intervention : le jour de la naissance : 21.6.76
cure radicale.
- Suites : --immédiates-- :
Bonne cicatrisation - légers mouvements des membres inférieurs
augmentation du P.C.
--Secondaires-- :
Hydrocéphalie
le 13.7.76, à 22 jours de vie, mise en place d'une dérivation
ventriculo-atriale type Holter, par la jugulaire.
Le 16.7.76 raccourcissement de la valve.
Bon pronostic neurologique.
--Tardives-- : le 20.10.76 à 4 mois :
La valve fonctionne bien : P.C : 40,5 cm
Mouvements satisfaisants des membres inférieurs - très bon
développement psycho-moteur - incontinence urinaire totale.
le 23.3.77 à 9 mois :
la valve ne fonctionne plus - fontanelle tendue - crise d'HIC
le P.C augmentant malgré les diurétiques, on pratique le 29.4.77
un rallongement du tube d'aval.
Réintervention le 1.6.77 pour décompression et intubation de
l'Aqueduc pour malformation d'Arnold-Chiari.
Le 27.9.78, à 2 ans 1/2 :
La valve fonctionne bien - le P.C est à 48,5 cm - l'enfant
marche à 4 pattes, dit quelques mots - continence anale
évacuations vésicales toutes les 4 heures.

R... Delphine - HN/5 - Dossier N°7607025

- Naissance : le 26.6.76 à ANNEMASSE (74)
accouchement eutocique - P.N : 3 kg 220
méningocèle lombaire de L₂
Examen moteur et sphinctérien normal.
- Intervention : le 26.6.76 - cure radicale
- Suites : --immédiates-- : simples
bouge bien ses jambes - P.C normal à 34,5 cm - réflexe anal
présent - urine normalement.
--secondaires-- : Simples - R.A.S

--- tardives : le 7.2.78 à 19 mois :

Marche normalement - maîtrise des sphincters - développement psychomoteur parfait - P.C normal.

H... Linda - HN/6 - N° 7607467

- Naissance : le 7.7.76 à ST ETIENNE (42)

accouchement eutocique à terme.

P.N : 3 kg 820 - P.C : 33,5 cm

4ème enfant de la fratrie, les trois autres sont en bonne santé

- méningocèle lombaire de L₁ à L₅.

- mobilité normale des membres inférieurs.

- examen des sphincters normal.

- Intervention : le 8.7.76

cure radicale

- Suites : - immédiates : petit pertuis au niveau de la cicatrice - aucun problème moteur ni sphinctérien.

- Non revue.

H... Kaoutare - HN/7 - N° 7607523

- Naissance : le 10.7.76 à LYON (69) à terme.

P.N : 3 kg 220 - P.C : 34,5 cm

2ème enfant de la fratrie, le 1er est en bonne santé.

myéломéningocèle lombaire ouverte

tonus axial normal - hypotonie des membres inférieurs, mais quelques mouvements de flexion - extension des pieds.

Réflexe anal faible.

- Intervention : le 10.7.76

Cure radicale

- Suites : - immédiates :

développement d'une hydrocéphalie et mise en place d'une valve ventriculo-jugulaire droite type Holter le 13.8.76 (1 mois)

- secondaires : le 5.10.76 (3 mois)

P.C stabilisé - Fontanelle déprimée - bon état général - persistance du déficit des membres inférieurs, plus marqué à gauche.

- tardives : le 23.8.76 (13 mois 1/2)

P.C : 44,5 cm - normal - fontanelle déprimée.

- Non revu.

C... Mujodiye - HN/8 - Dossier N°7612695

- Naissance : le 15.7.76 à VILLEFRANCHE (69)

deux soeurs en bonne santé - grossesse normale - accouchement eutocique

P.N : 3 kg 500 - P.C : 35 cm

Spina bifida de L₃ - L₄

diastématomyélie

fossette coccygienne

Examen neurologique normal.

Etat psycho-moteur et sphinctérien satisfaisant.

- Intervention : le 8.12.76

Cure radicale

- Suites : simples.

- Non revue - décédée à la Pouponnière de La Chaux- cause inconnue.

D... Hélène - HN/9 - Dossier N°7608847

- Naissance : le 16.8.76 à NANTUA (01)

P.N : 2 kg 970 - P.C : 32 cm

méningocèle lombaire - pas de troubles neurologiques

3ème enfant de la fratrie - les 2 premiers sont en bonne santé

on note d'autres cas de spina bifida dans la généalogie

(cf 3ème partie, observation G₁₁)

- Intervention : le 24.8.76, à l'âge de 8 jours.

cure radicale.

- Suites - immédiates : simples

- secondaires : simples - pas d'hydrocéphalie - PC 36,5 cm

- 1 mois 1/2

L'enfant a été rendue à ses parents en bonne santé et confiée pour la suite à son pédiatre de COLMAR.

Pas de problème orthopédique ni sphinctérien.

L... Céline - HN/10 - N°7608847

- Naissance : le 25.8.76 à ST ETIENNE (42), d'une mère primipare et primigeste sans antécédent pathologique.

P.N : 3 kg 050 - myéloméningocèle lombo-sacrée ouverte de 4 cm de large sur 2 cm de long.

hypertélorisme

rétrognathisme

malformation d'Arnold-Chiari.

- intervention : le jour de la naissance : cure radicale.

- Suites - immédiates : - réflexes ostéo-tendineux absents aux membres inférieurs - peu de mouvements spontanés.

- pas de réflexe anal, mais sans béance.

- secondaires : le 28.9.76 à 1 mois
ventriculite probable (LCR : 95 % de polyneutros, glycorachie 0,45 g/L) qui a bien réagi au traitement antibiotique.

Le 2.11.76 à 2 mois :

évolution vers l'hydrocéphalie - dérivation par valve

- décompression de la malformation d'Arnold-Chiari avec épisode de dyspnée laryngée.

Le 13.11.76 à 2 mois 1/2 : arrêt cardiaque ne cédant pas à la réanimation.

- Autopsie : - cerveau volumineux et clair d'hydrocéphalie majeure qui s'affaisse à l'ouverture du crâne.

Malformation de Chiari et hypoplasie du corps calleux .

- étage sus-diaphragmatique : atélectasie du poumon droit
coeur normal.

- étage sous-diaphragmatique : hépatomégalie congestive (310 g) Splénomégalie avec autolyse parenchymateuse.

L... Marie Ange - HN/11 - N°7609567

- Naissance : le 13.9.76 à CHALON SUR SAONE (71)

accouchement par césarienne pour présentation par le siège

P.N : 3 kg 320

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte

hydrocéphalie importante - paraplégie complète - malformation d'Arnold-Chiari - pieds bots.

Antécédents familiaux : mère opérée à la naissance d'une malformation anale.

- placée en couveuse dès la naissance, et le décès est survenu à 1 mois, sans intervention.

- Vérification : Myéломéningocèle lombo-sacrée - pas de méningite visible extérieurement mais le LCR était purulent et sanglant, cerveau d'hydrocéphalie majeure.

S... Coralie - HN/12 - N°7610036

- Naissance : le 24.9.76 à MACON (71)

PN : 3 kg 450 - P.C : 38,5 cm - hydrocéphalie

myéломéningocèle lombaire ouverte. Paraplégie flasque

réflexes ostéotendineux absents et cutanés plantaires indifférents.

anesthésie à tous les modes.

Béance anale. Incontinence urinaire.

- Intervention : le jour de la naissance - cure radicale.

- suites : - immédiates : simples - quelques très faibles mouvements spontanés des membres inférieurs.

- secondaires : aggravation de l'hydrocéphalie et mise en place d'une valve de Holter le 13.10.76, à 3 semaines. Prolapsus rectal - paralysie du releveur. Rétention urinaire chronique incomplète - bascule du fond vésical - cure du prolapsus par voie abdominale - suites simples et amélioration clinique - on apprend aux parents à sonder l'enfant 4 fois par j. sous antiseptiques.

- tardives : le 6.1.77 : à 3 mois 1/2 :

la valve fonctionne bien mais chevauchement des coronales.

Flexion spontanée des cuisses, mouvements légers des genoux

et paralysie complète des 2 pieds imposant le port d'attelles en Polysar - culotte d'Ortolani.

le 3.3.77 : à 5 mois 1/2

mouvements spontanés des jambes - P.C 41,8 cm + fontanelles déprimées . La culotte d'ORTOLANI, inefficace, est remplacée par des attelles de Van Rosen : dysplasie des hanches, nette du côté droit.

Le 5.5.77 : à 7 mois 1/2

quelques mouvements spontanés des membres inférieurs - P.C = 42 cm fontanelle ouverte mais non tendue - chevauchement important de toutes les sutures du crâne à la palpation. La valve se regonfle lentement.

Dysphonie laryngée et fausses routes.

Radiologiquement, bon centrage des hanches.

Port de chaussures anti-varus.

Le 6.10.77 : à 1 an,

P.C inchangé : 42 cm

Important chevauchement des os du crâne avec oxycéphalie, mais pas encore de craniosténose.

Hanche droite en forte abduction - décision d'intervention de Sharrar.

Le 30.11.77 : à 14 mois,

P.C = 44 cm

apathie, anorexie, accentuation du strabisme, fontanelle tendue ne tient pas sa tête, ne s'assied pas - ne réagit pas aux bruits, mais cligne des yeux à la lumière.

Réflexes ostéotendineux absents aux membres inférieurs - cutanés plantaires indifférents.

Le 9.12.77

Scanner : importante hydrocéphalie sans image d'hématome.

Le 19.12.77 : à 15 mois,

intervention pour décompression du L.C.R - intubation de l'aqueduc de Sylvius.

Le 3.1.78 :

réintervention pour : - malformation d'Arnold-Chiari - sténose de l'Aqueduc de Sylvius - craniosténose.

Le 2.2.78 :

brèche de craniosténose bien ouverte, non tendue - valve non fonctionnelle - sondages urinaires 3 fois/Jour.

Le 6.4.78 :

Tient à peine sa tête, ne tient pas assise.

Le 17.7.78 :

Opération de Sharrar droite : transposition du psoas sur les

fessiers avec ostéotomie du fémur et ténectomie des adducteurs.
l'enfant sort plâtrée.

Le 7.9.78 :

A l'ablation du plâtre - bonne cicatrisation.

Le 5.10.78 : à 2 ans :

P.C. = 48,5 cm

La hanche est bien centrée - le transplante semble actif
encéphalopathe profonde.

B... Marc - HN/13 - N°7610966

- Naissance : le 19.10.76 à LA DEMI-LUNE (69) à terme.

P.N = 3 kg - P.C : 34 cm

scoliose chez une tante maternelle.

Un frère en bonne santé

Myéломéningocèle dorso-lombaire ouverte

Cyphoscoliose majeure

Hémivertèbres dorsales

Thorax globuleux avec tronc court

Hernie inguino-scrotale droite réductible

Luxation bilatérale des hanches - pied bot varus équin gauche

Micropénis

Anus très postérieur.

} probable syndrome de
Jarcho-Levin

- Intervention : le jour de la naissance -
cure radicale.

- suites : - immédiates : simples

- secondaires : constitution d'une hydrocéphalie importante
et mise en place, le 25.11.76, à 1 mois d'une valve de
Holter.

- tardives : le 9.11.78, à 2 ans :

hypotonie importante de la paroi abdominale droite
paralysie du membre inférieur gauche. Mictions spontanées,
peu ou pas de résidu.

P.C = 51 cm d'évolution récente. Pourtant, à la palpation
la valve se regonfle bien.

Assez bon état psycho-moteur : tient assis, dit "papa"
et "maman" - réintervention le 13.11.78 - allongement du
tube d'aval en péritonéal.

Suites simples

- enfant suivi à l'hôpital DEBROUSSE.

G... Sylvie - HN/14 - N°7611904

- Naissance : le 14.11.76 à DIJON (21)

accouchement par le siège à 8 mois 1/2 de grossesse.

PN : 2 kg 750 - P.C : 34,5 cm

3ème enfant de la fratrie - les 2 premières sont en bonne santé
myéloméningocèle ouverte de la région lombaire basse
paraplégie complète.

- Intervention : au 2ème jour de vie le 15.11.76

Cure radicale.

- Suites : - immédiates : DECES au 3ème jour de vie par troubles
respiratoires -

- l'Autopsie n'a rien révélé, en dehors de la méningocèle.

D... Christophe - HN/15 - N°7701363

- Naissance : le 3.2.77 à StJEAN DE MAURIENNE (73)

Grossesse normale - P.N : 3 kg 900 - P.C : 36 cm

myéloméningocèle ouverte, de siège lombaire.

- intervention : le Jour de la naissance.

cure radicale.

- Suites : - immédiates : simples

- Secondaires : hydrocéphalie.

intervention le 18.3.77, à 1 mois 1/2 : mise en place d'une
valve de Holter ventriculo-jugulaire droite. Bonne
récupération des mouvements du membre inférieur gauche, mais
pas du droit.

Réflexes ostéo-tendineux absents à droite.

- tardives : le 6.2.78 à 1 an :

méningite à la suite d'une rhino-pharyngite.

Crise convulsive et perte de connaissance

P.C : 49 cm - dysmorphie faciale, déformation du crâne
mais fontanelle non tendue (bon fonctionnement de la valve)
pas de motricité spontanée des membres inférieurs.

tient sa tête mais ne tient pas assis.

la méningite guérit sous traitement.

Le 11.5.78, à 1 an et 3 mois :
hanches bien centrées, bonne mobilité du genou gauche
P.C = 50,5 cm

Le développement psycho-moteur est satisfaisant :
l'enfant parle peu mais se tient assis.

Le 2.2.79 : à 2 ans :
l'enfant a son grand appareillage de marche depuis
quelques jours, qui lui permet la station debout -
pas de luxation de hanche
toujours pas de motricité spontanée du membre inférieur
gauche - P.C : 51,5 cm
L'enfant dit quelques mots.

S... Christèle - HN/16 - N°7702318

- naissance : le 26.2.77 à MONTCEAU LES MINES (71)

PN : 3 kg - P.C : 33 cm

myéломéningocèle lombaire

paraplégie complète

pieds bots et luxation de hanche bilatérale

béance anale et prolapsus rectal.

- intervention : le 27.2.77 -

cure radicale

- suites : - immédiates : bonne cicatrisation

- Secondaires : le 30.4.77, à 2 mois :

équin important des 2 pieds - port d'une culotte d'ORTOLANI

le 15.9.77, à 6 mois :

P.C : 45,5 cm - raideur des genoux, très forte adduction
des 2 fémurs, équin important des 2 pieds.

On discute une intervention sur les hanches et la tibio-
tarsienne.

L'enfant tient sa tête et gazouille.

- tardives : le 17.2.78 et le 3.3.78, à 1 an
interventions successives sur les 2 pieds bots.

le 25.4.78 : opération de Sharrar droite

le 30.5.78 : ténotomie des adducteurs et

intervention de Judet sur la hanche droite et le genou
droit.

1e 30.6.78 : opération de Sharrar droite.

1e 5.10.78 : à 19 mois.

P.C : 49 cm - résultat orthopédique moyen - poursuite de la kinésithérapie - bon état neurologique.

1e 4.5.79 : à 2 ans et 3 mois :

appareil de marche depuis 15 jours, qui permet de faire des pas.

Les quadriceps sont actifs des deux côtés

l'abduction est très limitée au niveau des hanches, surtout à gauche.

P.C : 48 cm

développement psycho-moteur semblant normal

l'enfant urine par sondages.

J... Ludovic - HN/17 - N°77720

- Naissance : 1e 12.5.77 à CHAMBON FOUGEROLLE (42)

P.N : 3 kg 150

myéloméningocèle dorso-lombaire - hydrocéphalie.

abstention thérapeutique sur demande des parents.

épidermisation de la méningocèle.

A 1 mois 1/2 : P.C = 40 cm - l'hydrocéphalie est stabilisée

Paraplégie complète - pied bot varus équin à droite.

- Intervention : 1e 28.6.77, à 1 mois 1/2

cure de la méningocèle

dérivation ventriculo-atriale.

- suites : - immédiates :

paraplégie flasque et troubles sphinctériens.

- secondaires : à 2 mois 1/2 :

apparition en 4-5 jours d'une hernie inguino-scrotale, cure radicale - port d'une culotte d'ORTOLANI.

à 8 mois 1/2, 1e 9.2.78 :

énorme déformation crânienne, due à une craniosténose secondaire. La valve se regonfle mal

P.C : 41 cm - regard bien éveillé

paraplégie complète - incontinence complète.

A 20 mois, le 26.2.79 :

P.C : 44 cm - état moteur et urinaire stationnaire
assez bon développement intellectuel : tient sa tête
gazouille - dit "papa" et "maman"

brèche osseuse temporale droite congénitale bien détendue
valve radiologiquement en place

On prévoit une réhospitalisation pour E.M.G et bilan urologique.

G... Frédéric - HN/18 - N°7706811

- Naissance : le 28.5.77 à ROANNE (42)

dysmaturité

pyéломéningocèle épidermisée de la région lombo-sacrée

pas de trouble moteur - réflexe anal présent

apparition secondaire, quelques jours après la naissance, d'un souffle
cardiaque : CIV probable

après mise en route d'un traitement digitalique, transfert à l'hôpital
Neurologique au 17° jour de vie.

- intervention : le 19.7.77

cure radicale

- Suites simples.

- Non revu.

G... Frédéric - HN/19 - N°7706067

- Naissance : le 29.5.77 au PUY (43)

PN : 4 kg 500 - grossesse normale

2ème enfant de la fratrie, le premier est en bonne santé. Méningocèle
lombo-sacrée.

Mobilité des membres inférieurs conservée.

- Intervention : le jour de la naissance -

cure radicale

- suites : immédiates : détresse respiratoire et DECES à 24 h de vie.

N. B. : le 12.1.79, naissance de Sylviane G..., soeur de Frédéric
spina bifida aperta avec myéломéningocèle opérée à l'hôpital neurologique

Q... Luis Carlos - HN/20 - N°7706628

- Naissance : le 10.6.77 à NANTUA (01)

P.N : 3 kg 310

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte

- Intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : DECES brutal le lendemain de l'intervention
hémorragie digestive massive

- Autopsie : kyste postérieur du cervelet

agénésie vormienne

IV° ventricule largement ouvert en arrière, descendant
plus bas que le rebord occipital.

grosse moelle cervicale

dysraphie lombo-sacrée.

C... Andrea - HN/21 - N°7707960

- Naissance : le 17.7.77 à GIVORS (69)

Prématurée de 1 mois (infection urinaire de la mère)

PN : 2 kg 880

P.C : 31 cm

myéломéningocèle lombaire non épidermisée s'étant ouverte dans la
nuit suivant la naissance.

anus béant

pas de réflexe de marche

atonie des membres inférieurs.

- Intervention : Le 18.7.77

cure radicale.

- Suites : DECES le 13.8.77, après plusieurs épisodes de pauses
respiratoires.

A... Husseyin - HN/22 - N°7706045

- Naissance : le 28.7.77 à SAINT PRIEST (69)

PN : 3 kg 400

PC : 37 cm

myéломéningocèle dorso-lombaire ouverte
paraplégie complète
cyphoscoliose très importante
crâne lacunaire
pieds bots.

- intervention : le jour de la naissance :
cure radicale

- suites : immédiates : fistulisation au niveau de la cicatrice.
 secondaires : constitution d'une hydrocéphalie

(P.C : 41,2 cm à 2 mois) qui ne peut être valvée en raison d'un L.C.R. louche.

L'enfant doit partir en TURQUIE avec ses parents : il est donc rendu à sa famille avec une lettre aux médecins qu'il verra là-bas.

- Perdu de vue.

V... Geneviève - HN/23 - N°7708384

- Naissance : le 31.7.77 à SAINT ETIENNE (42)
accouchement par le siège

P.N : 2 kg 900

3ème enfant de la fratrie, les 2 premiers sont en bonne santé
myéломéningocèle lombaire ouverte

paraplégie complète - talus varus des 2 pieds

- intervention : le jour de la naissance
cure radicale

- Suites : immédiates : simples - bonne cicatrisation

secondaires : le 6.10.77, à 2 mois :

bonne mobilité des membres inférieurs - pas d'hydrocéphalie

P.C : 40 cm - bon état orthopédique, malgré les pieds

talus - sphincter anal béant.

- tardives : le 4.1.78, à 5 mois :

état moteur et orthopédique stationnaire

état urologique satisfaisant

le 18.1.79, à 1 an 1/2

bon état psycho-moteur : tient sa tête, commence à parler,

marche à 4 pattes, est éveillée, tonique

P.C : 50 cm - pas de signe d'hydrocéphalie

pieds talus varus suivis en orthopédie.

B... Sébastien - HN/24 - N°770918

- Naissance : le 21.8.77 à BRON (69)

P.N : 3 kg 220

3ème enfant de la fratrie, les deux premiers sont en bonne santé

Myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte

paraplégie incomplète

Anus béant - rétention d'urine post-mictionnelle

- intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : simples

quelques mouvements spontanés des membres inférieurs

béance anale - rétention urinaire post-mictionnelle

- secondaires : apparition d'une hydrocéphalie -

Le 13.9.77, mise en place d'une dérivation ventriculo-atriale, type Holter.

réintervention, le 16.9.77 pour déplacement de la valve en ventriculo-péritonéale.

En octobre 1977, la valve fonctionne mal, nécessité de pomper plusieurs fois par jour - P.C : 40,2 cm

kinésithérapie intensive et port d'une culotte d'ORTOLANI préventive

- tardives : revu le 18.4.78, à 8 mois, pour fistule du

L.C.R au niveau du tube d'amont - Au scanner : importante dilatation ventriculaire bilatérale. '

- L'enfant est perdu de vue ensuite.

P... Anthony - HN/25 - N°7710511

- Naissance : le 27.09.77 à MACON (71)

PN : 2 kg 800

grossesse normale - accouchement eutocique

myéломéningocèle dorso-lombaire ouverte

pieds bots - flexum des genoux - hernie inguinale bilatérale.

paraplégie complète.

- Intervention : le 28.9.1977

cure radicale.

- suites : - immédiates : simples

P.C : 39 cm à la sortie - prévention de l'hydrocéphalie par le Lasilix

port d'une culotte d'ORTOLANI

A 1 mois, cure de la hernie inguinale bilatérale le 22.11.77

- secondaires : le 10.12.77, à 2 mois 1/2

réhospitalisation pour hydrocéphalie non jugulée par le Lasilix - P.C : 41,2 cm

Réintervention le 13.12.77 : mise en place d'une valve de HOLTER ventriculo-jugulaire droite.

vessie hypertonique avec lésion du motoneurone viscéral supérieur et somatique inférieur - U.I.V normale persistance de la paraplégie.

- tardives : le 2.2.78, à 4 mois :

quelques mouvements du psoas droit, quelques mouvements du pied gauche.

le 20.2.78, à 5 mois : P.C voisin de la normale - selles régulières - mictions spontanées mais nécessité de manoeuvres de Crédé - bon développement psycho-moteur, bon environnement familial.

en Mars 1979, à 17 mois :

10 kg 200 - P.C : 50 cm - légèrement supérieur à la normale, mais la valve fonctionne (+ 3 D.S)

Bon état général - bon développement psycho-moteur - mais paraplégie toujours importante.

F... Rose - HN/26 - N°7711355

- Naissance : le 17.10.77 à ST ETIENNE (42)

à 37 semaines, d'une mère de 36 ans

P.N : 2 kg 500 - P.C : 31 cm - taille : 46 cm

myéloméningocèle non épidermisée lombaire sans paraplégie

- Intervention : le 17.10.77, le jour de la naissance :
cure radicale

- suites : DECES le 18.10.77

- Autopsie : rein en fer à cheval
utérus bifide

M... Etienne - HN/27 - N°7712060

- Naissance : le 3.11.77 à PARAY LE MONIAL (71)

PN : 2 kg 650

myéломéningocèle lombaire - 1er enfant d'un jeune couple sans antécédent

- Intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- suites : - immédiates : . bonne mobilité des membres inférieurs,

mais béance de l'anūs;

. nécessité d'exprimer la vessie : paralysie
du plancher pelvien et bascule de la vessie
en arrière.

- secondaires : hydrocéphalie constituée rapidement.

intervention le 15.12.77, à 1 mois 1/2 : mise en place d'une
dérivation ventriculo-atriale droite par valve de Holter
sort du service le 28.12.77 avec une bonne mobilité des
membres inférieurs.

port d'une culotte d'Ortolani et d'attelles anti-varus
par sécurité.

P.C stabilisé - on a appris aux parents à pratiquer des
expressions vésicales par la méthode de Crédé.

- tardives : revu le 2.11.78, à 1 an;

va bien, a un bon comportement d'éveil, tient assis mais ne
s'assoit pas seul. Tient debout avec appui. Les rotuliens
sont normaux, les achilléens absents. P.C : 47 cm

A la palpation, la valve se déprime mais ne se regonfle pas
si le PC augmente trop vite, un scanner est prévu.

Bon état orthopédique,

persistance de l'incontinence, urines et matières.

J... Sybille - HN/28 - N°7800379

- Naissance : le 10.11.77 à VIENNE (38)

1er enfant d'une mère de 19 ans sans antécédent .

PN : 2 kg 800 - PC : 36 cm

myéломéningocèle centrée sur L₄, ouverte

hydrocéphalie - paraplégie flasque, convulsions.

- l'abstention thérapeutique est décidée, en accord avec les parents.
- Suites : - immédiates : épidermisation de la méninocèle - PC : 40,7 cm
le 4.1.78 à 1 mois 1/2
- secondaires : A 2 mois, la plaque neurale épidermée est irrécupérable chirurgicalement.
- L'hydrocéphalie est d'évolution lente (PC : 42 cm à 2 mois)
la dérivation est décidée.
- Il existe un important réseau veineux superficiel - pas de maintien de la tête.
- Cri faible
- Regard en coucher de soleil avec nystagmus vertical spontané
pas de mouvement spontané des membres inférieurs.
- A la palpation : 2 fontanelles très ouvertes et un peu tendues,
Pas de réflexe de Moro - importantes anomalies E.E.G
- Intervention : le 16.1.78 : dérivation ventriculo-atriale type
Holter - liquide ventriculaire louche, témoin d'une ventriculite sub-clinique.
- Repartie le 27.1.78 pour l'hôpital de VIENNE et perdue de vue.

D... Delphine - HN/29 - N°7712711

- Naissance : le 19.11.1977 à ST ETIENNE (42)
myéloméninocèle lombo-sacrée ouverte. P.C : 36 cm
hydrocéphalie - dolichocéphalie
- Intervention : le Jour de la naissance
cure radicale
- suites : - immédiates : simples
- secondaires : aggravation de l'hydrocéphalie et dérivation
ventriculo-atriale droite le 2.12.77 sans incident -
P.C stabilisé - pas de paraplégie
anus béant - incontinence urinaire vésicale
bon état orthopédique avec port d'une culotte d'Ortolani.
- tardives : le 11.5.78 à 6 mois :
augmentation du P.C de 2 cm en 2 mois
le 19.5.78 : rallongement intra-péritonéal de la valve
ventriculo-atriale
Revue le 2.2.79 : P.C : 48,8 cm - la valve fonctionne bien

Bon état orthopédique - urine par expressions vésicales.
A NOTER : les parents ont reçu à l'hôpital Bellevue (St ETIENNE)
un conseil génétique et une information sur les possibilités
d'amniocentèse.

D... Lilian - HN/30 - N°7713302

- Naissance : le 4.12.77 à VILLEFRANCHE (69)

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte.

4ème enfant d'une famille : 1er enfant en bonne santé

2ème enfant mort-né anencéphale

3ème enfant en bonne santé

motricité très faible des membres inférieurs

anus béant - pieds bots - luxation bilatérale des hanches

- Intervention : le 4.12.77, jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : simples

- Secondaires : mise en place d'une valve ventriculo-

atriale le 5.1.78 pour hydrocéphalie (à 1 mois)

stabilisation de l'hydrocéphalie

vessie mixte avec paralysie du moto neurone viscéral in-
férieur et somatique supérieur.

U.I.V normale - port d'une culotte d'Ortolani pour la
luxation de hanches - raideur des genoux, surtout le
gauche - Pieds bots traités par Plâtre.

- tardives : le 26.5.78, à 6 mois

opération de Judet sur le genou gauche

rallongement du tube d'aval en péritonéal.

dans les suites opératoires, problèmes infectieux trainants aux
niveaux cervical et péritonéal - méningite et DECES le 22.9.1978

- A l'Autopsie : myéломéningocèle opérée - hydrocéphalie - hydromyélie
malformation de Chiari.

B... Sonia - HN/31 - N°7713673

- Naissance : le 12.12.77 à LYON (69)

césarienne pour placenta praevia

P.N : 3 kg 100 - P.C : 37 cm

mère : antécédents tuberculeux (1969)

1 F.C à 3 mois de grossesse
1 mort-né } sur 7 grossesses

myéloméningocèle dorso-lombaire ouverte

paraplégie complète.

- Intervention : le 12.12.77, jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : constitution rapide d'une hydrocéphalie.

le 26.12.77, à 2 semaines dérivation ventriculo-atriale
type Holter

- secondaires : le 23.1.78, à 1 mois 1/2

mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale gauche
pour mauvais fonctionnement de la dérivation droite, dont
l'ablation est faite 2 jours après

- tardives : le 11.5.78, à 5 mois :

bon état général - sourit - tient sa tête - commence à
gazouiller - bonne mobilité des membres inférieurs, mais
rétraction du jambier antérieur gauche.

le 6.7.78, à 7 mois : P.C : 47 cm

radiographies de hanches correctes.

le 6.9.78, à 9 mois : réhospitalisation

pour suspicion de méningite, non retrouvée dans le service.

Défense abdominale qui motive un transfert à DEBROUSSE

et une laparotomie qui ne révèle rien d'anormal

L'état s'aggrave : fièvre à 39°

pleurs à toute mobilisation

regard peu vif

P.C : 46,5 cm - peu de mouvements spontanés.

Dérivation ventriculo-péritonéale mise à la peau pour éviter la
diffusion de l'infection

mais l'état s'aggrave et le DECES survient le 23.9.78 malgré le
traitement antibiotique.

S... Stéphanie - HN/32 - N°7713807

- Naissance : le 15.12.77 à BOURG EN BRESSE (01)

2ème enfant d'un couple non apparenté

P.N : 2 kg 900

P.C : 34,7 cm

myéломéningocèle ouverte lombaire

- Intervention: le 16.12.77 à l'âge de 1 jour

cure radicale

- suites : - immédiates : le 19.12.77 : la paraplégie a régressé
mais apparition d'une méningite avec ventriculite et
DECES le 21.12.77 à 6 jours.

- Autopsie : méningite purulente - teratome au niveau de la région
opérée - diastématomyélie - hydrocéphalie interne.

B... Stéphanie - HN/33 - N°7800183

- Naissance : le 6.1.78 à DIJON (21)

P.N : 3 kg 120 - P.C : 32,3 cm

1 oncle maternel décédé atteint de spina bifida

2ème enfant de la fratrie, le 1er est en bonne santé

myéломéningocèle avec fistule de L.C.R

- intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : mobilité normale des membres inférieurs
anus béant - incontinence d'urines (vessie autonome)

- secondaires : le 3.3.78, à 2 mois : PC : 38 cm

Radiographies de bassin satisfaisantes

le 3.5.78 : réhospitalisation en urgence
pour chute de son lit et perte de connaissance

A l'arrivée, enfant comateuse, fontanelles bombées,
hémorragies pupillaires bilatérales - P.L hémorragique,
avec liquide sous pression - hématome sous dural bilatéral
évacué par ponctions itératives. Assèchement confirmé par
le scanner.

le 11.10.78, à 9 mois : P.C : 43 cm

A l'E.E.G : dépression hémisphérique droite - incontinence

d'urines - tient assise, semble éveillée mais ne se sert pas de sa main gauche.

DE ... Raphaël - HN/34 - N°7800713

- Naissance : le 26.1.78 à DIJON (21)
mère de 20 ans, primigeste et primipare
accouchement spontané en présentation encéphalique
myéloméningocèle non épidermée sur une zone ovale de 3,5 cm sur 2 cm, avec écoulement de L.C.R
bonne mobilité des cuisses, moins bonne des jambes, nulle des pieds.
Pieds bots.
 - intervention : le jour de la naissance
cure radicale
 - suites :
 - immédiates : bonne mobilité des membres inférieurs -
anus un peu dilaté mais non béant. Urine en jet lors
des pleurs. Pieds bots traités par attelles.
P. C évoluant dans les limites normales
 - secondaires : le 18.3.78, à 3 mois
incontinence sphinctérienne et P.C passé de 37,8 cm
à 39,3 cm en 15 jours. Dérivation ventriculo-atriale
décidée le 31.3.78 - stabilisation du P.C
 - tardives : le 5.10.78, à 8 mois : P.C : 45,8 cm
bonne évolution neurologique et orthopédique. Port de
chaussures anti-varus et anti-équien avec sangles pour
préparer le début de la marche. Traitement régulier des
infections urinaires .
- Bon développement psycho-moteur.
-

G... Isabelle - HN/35 - N°7800942

- Naissance : le 5.2.78 au PUY (43)
mère primipare de 19 ans - PN : 3 kg 040 - P.C : 36,2 cm
myéloméningocèle lombo-sacrée, ouverte au cours de l'accouchement
qui s'est fait par le siège.

mauvais état général

ictère - pas de paraplégie vraie, mais hypotonie des membres inférieurs
incontinence urinaire et anale - ambiguïté sexuelle.

- intervention : le Jour de la naissance
cure radicale

- suites : - immédiates : DECES 4 heures après l'intervention,
probablement d'une méningite avec ventriculite.

- Autopsie : - encéphale : atrophie du corps calleux - hydrocéphalie
globale - malformation de Chiari - ectopie de tissu
cortical cérébelleux dans la substance blanche centrale
du cervelet.
- moelle : méningocèle sur spina aperta avec multiples
ectopies du tissu neural dans les parois de la cavité,
sans connections avec la moelle
- probable hyperplasie congénitale de la cortico-surrénale
droite.

T... Sébastien - HN/36 - N°7801672

- Naissance : le 3.3.78 à MONTCEAUX LES MINES (71)

P.N : 3 kg 500 - P.C : 33 cm - T : 50 cm

myéломéningocèle lombo-sacrée

bonne mobilité des membres inférieurs

- intervention ; le 4.3.78, à 1 jour

Cure radicale

- suites : - immédiates : dès le lendemain de l'intervention,
évolution vers l'hydrocéphalie - le 31.3.78, à 1 mois,
mise en place d'une valve ventriculo-atriale droite,
type Holter.

- secondaires : le 9.5.78, à 2 mois, dérivation externe
de la valve pour complications infectieuses

Le 6.7.78, à 4 mois, ablation de la
dérivation externe et mise en place d'une valve ventriculo-
atriale gauche

- tardives : le 16.9.78, à 6 mois 1/2 : bilan urologique
normale le 5.10.78, à 7 mois la valve fonctionne
normalement, P.C : 45,5 cm

Bon développement psycho-moteur
mobilité des membres inférieurs normale.

le 2.2.79, à 11 mois :

pas de séquelle orthopédique cliniquement décelable
excepté un pied talus gauche à équiper de chaussures à
tige, avec kinésithérapie au début de la marche.

B... Nabil - HN/37 - N°7804519

- Naissance : le 26.3.78 à THONON LES BAINS (74)

par césarienne pour dystocie mécanique et non progression de la tête
Parents cousins germains

1 frère en bonne santé

1 frère atteint de bec de lièvre

- spina bifida très important de D₁₀ au sacrum, avec myéломéningocèle
et fistule de L.C.R

hydrocéphalie majeure : P.C : 43 cm - crâne lacunaire - malformation
de Chiari - paraplégie prédominant à gauche - vessie neurologique -
anus béant - luxation bilatérale des hanches - pieds bots - anomalies
costales radiologiques

en accord avec les parents, on décide l'abstention thérapeutique.

- Evolution : - à 3 mois la méningocèle s'est épidermée - l'état
neurologique est inchangé. Regard en coucher de soleil
P.C : 52 cm

- Intervention : le 30.6.78, à 3 mois : plexectomie gauche - énorme
cavité ventriculaire contenant un liquide louche, sur
lequel on fait des prélèvements bactériologiques.

S... Foudia - HN/38 - N°7802577

- Naissance : le 9.4.78 à VILLEFRANCHE (69)

accouchement normal à terme

PN : 2 kg 900 - P.C : 32,5 cm

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte. Pas de paraplégie.

- Intervention : le 9.4.78

cure radicale

- suites : - immédiates : à 1 mois : constitution d'une hydrocéphalie nécessitant la mise en place d'une valve ventriculo-atriale droite type Holter. Etat orthopédique satisfaisant petite dilatation anale

U.I.V normale - vessie mixte, pas de rétention d'urine.

- secondaires : réintervention pour raccourcissement du tube d'aval - suites simples

- tardives : le 7.9.78, à 5 mois :

bonne motricité à droite, un peu moins bonne à gauche bon état orthopédique et sphinctérien pour l'instant, mais un obstacle au niveau du sphincter externe est à craindre pour l'avenir. Le P.C. diminue, ce qui fait redouter une atrophie cérébrale.

- Non Revue.

A... Amina - HN/39 - N°7802608

- Naissance : le 10.4.78 ST ETIENNE (42)

de parents consanguins

P.N : 3 kg 040 kg - P.C : 36 cm

myéломéningocèle ouverte dorso-lombaire avec héli-vertèbre surnuméraire à droite en D₂-D₃

Pas de réflexe anal avec petite dilatation anale

flexion des membres inférieurs meilleure à droite qu'à gauche fontanelles non tendues.

- intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- suites : - immédiates : augmentation progressive du P.C par hydrocéphalie et mise en place d'une valve type Holter ventriculo jugulaire droite, le 3.5.78 à moins de 1 mois
- secondaires : le 7.9.78 à 5 mois : P.C normal à 43 cm
bonne mobilité des membres inférieurs - radiographies du bassin normales

- tardives : le 17.12.78, à 8 mois 1/2, diminution considérable de la mobilité des membres inférieurs.
Une myélographie opaque, pratiquée le 20.12.78, montre une moelle attachée à la plaque neurale en L₂-L₃-L₄;
- réintervention le 27.12.78 : libération de la moelle attachée. suites simples, mais peu d'amélioration fonctionnelle
Episodes de rétention d'urines, nécessitant des expressions vésicales par la méthode de Crédé.
A NOTER : la mère de cet enfant, après un conseil génétique, a subi pour une nouvelle grossesse en Juillet 1978, une amniocentèse avec dosage d'A.F.P - les résultats du dosage étaient normaux, et un enfant normal est né en Décembre 1978.

C... Françoise - HN/40 - N°7902206

- Naissance : le 12.5.78 à ANNEMASSE (74) à terme
2ème enfant d'une mère de 34 ans, le premier est en bonne santé
P.N : 3 kg 770
Myéломéningocèle avec rachischisis complet L₄-L₅
hydrocéphalie néonatale (P.C : 41 cm) regard en coucher de soleil
distension des sutures
luxation de hanche droite
pied bot varus équin droit - incontinence urinaire
- Rupture de la méningocèle peu après la naissance et retour du P.C à la normale
décision d'Abstention thérapeutique
- Evolution : épidermisation de la myéломéningocèle et pas de complications immédiates en dehors de deux épisodes infectieux qui ont régressé spontanément.
En décembre 1978, l'enfant a 7 mois, et ses parents décident de la faire soigner.
A 7 mois : elle sourit, ne tient pas sa tête - quelques reliquats de motricité au niveau des cuisses, et peut-être de la jambe droite.
U.IV normale : reflux vésico-urétéral gauche - infection urinaire
nécessité de sondages pluri-quotidiens - vessie autonome
Myélographie : moelle attachée - malformation de Chiari
Hydrocéphalie.

En AVRIL et MAI 1979 : 3 interventions orthopédiques successives :

- Sharrar gauche, puis droit,
- intervention sur le pied bot varus équin droit

SEPTEMBRE 1979 : réhospitalisation pour mise au point de son appareillage orthopédique.

Le problème de la moelle attachée sera résolu ultérieurement : sort du service avec un nouveau rendez-vous en Octobre 1979 pour laisser un temps de réflexion aux parents.

B... Gérard - HN/41 - N°7803743

- Naissance : le 23.5.78 à OYONNAX (01)

P.N : 3 kg 240

myéломéningocèle lombo-sacrée non épidermée.

- Intervention : le 24.5.78, à 1 jour

cure radicale

- suites : - immédiates : nouveau-né bien éveillé

mobilité et tonicité normales - béance anale - P.C : 35 cm
fontanelles non tendues - radiographies des hanches normales
- secondaires : hydrocéphalie qui nécessite le 12.6.78

à 3 semaines, la mise en place d'une valve ventriculo-jugulaire droite, puis le 20.6.78, à 1 mois, un raccourcissement du tube d'aval.

- tardives : le 5.10.78, à 4 mois 1/2

P.C : 44 cm - légèrement supérieur à la normale - la valve fonctionne bien. Vessie complètement inactive - expressions manuelles par la méthode de Crédé - infections urinaires fréquentes - Hanches bien centrées - discret talus des 2 pieds - mobilité normale des membres inférieurs.

le 2.11.78, à 5 mois 1/2

bon tonus axial - bon comportement psycho-moteur -
P.C : 45 cm - valve lente à se regonfler
rotuliens présents - achilléens absents

le 7.12.78, à 6 mois 1/2

état inchangé - P.C : 45,5 cm - légèrement au dessus de la normale, mais stabilisé.

le 2.2.79, à 8 mois 1/2

P.C dévolution normale 47,5 cm ébauche de station debout

On poursuit les expressions viscérales.

P.C augmenté de 5 cm en 24 jours - mise en place d'une dérivation ventriculo-atriale droite type Holter le 24.7.78

Mobilité meilleure à droite qu'à gauche
port d'une culotte d'Ortolani et d'attelles aux pieds.
- tardives : à 5 mois : réhospitalisation pour augmentation du P.C, fontanelles tendues et hypotonie des membres inférieurs.

réintervention le 23.11.78 : mise d'une dérivation ventriculo-péritonéale droite avec interposition d'une valve de Holter à basse pression

le 26.1.79, à 7 mois : nouveau dysfonctionnement de valve et mise en place d'une dérivation ventriculo-atriale gauche.

Le 26.3.79, à 9 mois : développement psychomoteur moyen - tient sa tête - sourit à ses parents ne tient pas assise.

pas de signe d'HIC. Paraplégie flasque avec de temps en temps flexion des 2 cuisses sur le bassin.

Bon état des sphincters
stabilité convergente.

Le 7.6.79, à 1 an : réintervention pour méningite et septicémie à Staphylocoque épidermidis
ablation de la valve ventriculo-auriculaire gauche et dérivation externe de la valve ventriculo-péritonéale.
persistance de la paraplégie flasque
ne tient pas assise.

En SEPTEMBRE 1979 : à 15 mois : réhospitalisation pour essai de remise d'une valve de Holter.

P.,, Joan - HN/44 - N°7804730

- Naissance : le 29.6.78 à ST REMY (71)

P.N : 3 kg 600 - P.C : 36,5 cm

1 frère mort-né anencéphale à 7 mois de gestation
myéloméningocèle L₅-S₁ non épidermisée.
réflexe anal présent.

mobilité de la jambe gauche moins bonne que celle de la droite.

- Intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- suites : - immédiates : augmentation rapide du P.C par hydrocéphalie

Le 13.7.78, à 15 jours, pose d'une valve ventriculo-jugulaire droite, type Holter.

A 1 mois 1/2, le tonus des membres inférieurs est correct port d'une culotte d'Ortolani

U.I.V normale - mictions spontanées par petits jets à chaque contraction abdominale. Reflux à droite

Manoeuvres de Crédé nécessaires 2 fois par jour.

- secondaires : à 3 mois 1/2, P.C : 46 cm

Léger reflux vésico-urétéral droit, nécessitant un traitement antiseptique. Radiographes des hanches satisfaisantes Port d'une culotte d'Ortolani;

Le 12.10.1978, à 4 mois : bonne mobilité des membres inférieurs - véritables mictions - le P.C augmente lentement - la valve se regonfle mal sous le doigt.

- tardives : à 6 mois, le 5.1.79, intervention pour vérification du tube d'amont et changement de la valve

Suites simples, P.C stabilisé et assez bon état psycho-moteur.

C... Laetitia - HN/45 - N°7805064

- Naissance : le 18.7.78 à BOURG EN BRESSE (01)

P.N : 3 kg 190

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte

quelques mouvements des membres inférieurs

métatarsus varus du pied gauche

- Intervention : le 18.7.78

cure radicale

- suites : - immédiates :

constitution rapide d'une hydrocéphalie et mise en place d'une valve de Holter le 7.8.78 (15 J)

port d'une culotte d'Ortolani - mobilité des 2 jambes et du pied droit. Nécessité d'exprimer la vessie plusieurs fois par jour.

- secondaires : le 5.10.78 à 2 mois 1/2

bon état général - P.C : 39,5 sub-normal

- tardives : le 21.12.78 à 5 mois

réhospitalisation pour hypotonie, vomissements et tension de la fontanelle - P.C : 42 cm

raccourcissement du tube d'amont le 21.12.78

le 2.3.79, à 7 mois 1/2 : réhospitalisation pour dysfonctionnement de la valve

enfant très éveillé. Mobilité discrète des 2 pieds,

meilleure à gauche. Scanner pratiqué le 9.3.1979 :

découverte d'une volumineuse tumeur de la région postérieure du III^e ventricule. Intervention et ablation de la tumeur

le 22.3.79 à 8 mois. Il s'agissait d'un kyste malformatif

Troubles infectieux respiratoires dans les suites et DECES le 24.3.79.

D... Q... F... José Carlos - HN/46 - N°7805779

- Naissance : le 28.8.78 à NANTUA (01)

par le siège - 2^eme enfant de la fratrie - le premier est en bonne santé - P.N : 2 kg 650 - P.C : 32 cm

myéломéningocèle ouverte L₃-L₄

Pied bot varus équin gauche

aplasié des muscles fessiers, releveurs du pied, ischio-jambiers triceps.

anus béant - vessie normo-tonique, inactive, très hyporésistante de type autonome.

- Intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- Suites : - immédiates : simples

- secondaires : le 1.12.78, à 4 mois : bon état neurologique et général - les deux hanches restent luxées, nécessitant des attelles de Van Rosen - bon résultat de la rééducation des pieds.

C... Hulyac - HN/47 - N°7806438

- Naissance : le 24.9.78 à VILLEFRANCHE (69)

P.N : 3 kg 490 .

4ème enfant de la fratrie, l'une des soeurs est morte porteuse d'un spina bifida.

Myéломéningocèle lombaire non épidermée.

mouvements rares des membres inférieurs

pieds bots

- Intervention : le jour de la naissance.

cure radicale

- suites: - immédiates : simples

- secondaires : constitution d'une hydrocéphalie et mise en place d'une valve ventriculo-jugulaire droite, type Holter à 2 mois 1/2

- tardives : réintervention le 4.4.79, à 6 mois pour

"moelle attachée" avec syndrome de traction du cône terminal - section du filum.

Suites simples : P.C stable - port d'une culotte d'Ortolani et d'attelles des pieds.

L'enfant vide bien sa vessie, mais les expressions vésicales sont nécessaires à chaque change pour stimuler les contractions de la vessie

Bon état psycho-moteur : tient bien sa tête et tient presque assis à 6 mois.

Renvoyé le 22.5.79 à la Pouponnière de La Chaux.

S... Sophie - HN/48 - Dossier N°7806572

- Naissance : le 28.9.78 à DECINES (69)

accouchement eutocique - P.N : 3 kg 450

myéломéningocèle lombo-sacrée ouverte

- intervention : le 28.9.79

cure radicale

- Suites : - immédiates : quelques mouvements des pieds - absence de réflexe aux membres inférieurs

absence de réflexe anal.

- secondaires : Hydrocéphalie évolutive nécessitant

le 27.11.78 une mise en place de valve ventriculo-atriale droite, type Holter

U.I.V normale - infection urinaire - cystographie :

atteinte du motoneurone somatique supérieur. Hypertonie du sphincter strié.

- tardives : le 2.2.79 : nécessité de 2 sondages par jour

avec traitement antiseptique continu

port d'une culotte d'Ortolani - mobilité meilleure de la jambe droite. Etat psycho-moteur : enfant plutôt atone

Le 30.3.79 : rallongement du tube d'aval en péritonéal et changement du tube d'amont. La situation ne s'améliore pas : fontanelle toujours tendue - strabisme convergent avec des paroxysmes.

Le 27.4.79 : dérivation ventriculo-cardiaque gauche . Le 30.5.79 : bon fonctionnement de la valve

sourit , bonne réactivité.

Départ à la Maisonnée.

Le 6.7.79, à 9 mois :

P.C : 46 cm - stabilisé. Etat neurologique médiocre hypotonie de la nuque et du tronc

faible réactivité des membres inférieurs - hypertonie des membres supérieurs - réflexes rotuliens et achilléens absents.

Nécessité de sondages plusieurs fois par jour - Etat orthopédique : dysplasie de la hanche droite mais, radiologiquement, les noyaux céphaliques sont bien centrés.

D... Céline - HN/49 - N°7806595

- Naissance : le 28.9.78 au CREUSOT (71)

mère de 34 ans 4ème geste 3ème pare, ayant présenté un hydramnios au cours de la grossesse.

P.N : 3 kg 550 - P.C : 34 cm

myéloméningocèle germée épidermée - attitude normale des membres inférieurs - bon état neurologique - pieds bots varus équins.

- Intervention : le jour de la naissance :

cure radicale

- suites: - immédiates : simples

vessie mixte avec détrusor peu actif. Bonne activité de la base du sphincter strié. U.I.V normale

- secondaires : le 27.11.78 à 2 mois

P.C : 40,2 cm - P. : 4 kg 760

le 14.12.78, à 2 mois 1/2 : rhino-pharyngite et suspicion de poussée d'hydrocéphalie, bien jugulée par le Lasilix P.C : 40,8 cm

- tardives : le 13.2.79, à 4 mois 1/2

le Scanner montre une dilatation ventriculaire tolérable, sans hypertension évolutive

Pronostic tardif incertain.

C... Aude - HN/50 - N°7806917

- Naissance : le 10.10.78 à CLERMONT-FERRAND (63)

P.N : 3 kg 150 - P.C 32 cm

spina bifida aperta lombo-sacré

- intervention : le jour de la naissance

cure radicale

- Suites: - immédiates : le 12.10.78 à 2 jours

attitude normale des membres inférieurs - bonne mobilité

P.C : 34 cm - cri clair et vigoureux - réflexes

archaïques présents - anus béant - vessie autonome, de type normo-tonique, inactive et non résistante

U.IV et cystographie normales.

- secondaires : le 5.1.1979 (à 3 mois)

bonne mobilité des membres inférieurs - attelles anti-talus - culotte d'Ortolani malgré une radiographée des hanches normale

- tardives : le 12.2.79, à 4 mois : P.C : 39,5 cm

bon développement psycho-moteur - tient sa tête - bon état neurologique : bouge presque normalement ses jambes incontinence d'urines, mais la manoeuvre de Crédé ne laisse pas de résidu - béance anale et prolapsus rectal.

- Naissance : le 20.11.78 à LYON (69)

Né par siège décomplété. 2ème enfant d'une fratrie, le 1er est en bonne santé. P.N : 2 kg 660 - P.C : 34,3 cm

Spina bifida aperta avec méningocèle lombo-sacrée.

pieds talus - bonne mobilité des jambes à la naissance, moins bonne 5 heures après.

- intervention : le 20.11.78, jour de la naissance
cure radicale

- suites : - immédiates :

mouvements spontanés des membres inférieurs

hypotonie des membres supérieurs

incontinence urinaire nécessitant des manoeuvres de Crédé
béance anale.

- secondaires : le 15.12.78, à 3 semaines

hydrocéphalie constituée et mise en place d'une valve
ventriculo-atriale droite type Holter

le 9.2.79, à 2 mois 1/2

réhospitalisation pour dysfonctionnement de valve :

fontanelles bombées et vomissements

renvoi à la Maisonnée le 19.2.79 sans réintervention
(pompage de la valve)

- tardives : en mai 1979, à 5 mois :

réhospitalisation pour augmentation récente et rapide du
P.C (1 cm 1/2 en 10 jours) et pour dysfonctionnement
de la valve qui se regonfle mal sous le doigt

Le 8 Mai 79, changement de valve.

Le 7.9.79 : bon développement psychomoteur - à 10 mois
tient assis seul. Bonne mobilité des membres inférieurs avec en
particulier de bons moyens fessiers.

Radiographie de hanches normale. Port d'une culotte d'Ortolani
préventive. Persistance d'un discret talus des pieds corrigé par des
attelles.

Mictions par jets, mais on continue les manoeuvres de Crédé.

P.C à surveiller.

TABLEAU N°10

HN	Date de naiss.	Dép. naiss.	Sexe	Rang dans la fratrie	Etude Familiale	Forme Anatom	Malf. de Chiari	Para-plégie	Incont. Sphinct	Luxation hanches	Pieds Bots	Abs Thérap.	Décès Avt/Int Ap. Int	Hydrocéph Avt/Int Ap. Int	Valve de Holter	Etat psychique ultérieur	Perdu de vue
1	5-76	42	F	?	--	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	bon	+
2	5-76	01	M	?	-	MM	-	-	-	-	-	-	-	-	-		+
3	6-76	74	M	?	-	MM	-	+	+	+	+		-	-	+	Bon	+
4	6-76	38	M	3°	RAS	MM	-	+	+	-	-		-	+	+	bon	
5	6-76	74	F	?	-	M	-	-	-	-	-		-	-	-	Bon	
6	7-76	42	F	4°	RAS	M	-	-	-	-	-		-	-	-	Bon	+
7	7-76	69	F	2°	RAS	MM	-	+	+	-	-		-	+	+		+
8	7-76	69	F	3°	RAS soeur HN/47	MM	-	-	-	-	-		-	+	-	Bon	
9	8-76	01	F	3°	Cf HD/G11	I	-	-	-	-	-		-	-	-		
10	8-76	42	F	1°	RAS	MM	+	+	+	-	-		+	-	+		
11	9-76	71	F	1°	Cf HD/G12	MM	+	+	+	+	+		+	+	-	Très Mauvais	
12	9-76	71	F	?	-	MM	+	+	+	+	+		-	+	+		
13	10-76	69	M	2°	Cf HD/G14	MM	-	+	-	+	+		-	-	+	Assez bon	

TABLEAU N°11

HN	Date de naiss.	Dép. naiss.	Sexe	Rang dans la fratrie	Etude Familiale	Forme Anatom	Malf. de Chiari	Para-plégie	Incont. Sphinct	Luxation hanches	Pieds Bots	Abs Thérap.	Décès Avt Ap. Int Int	Hydrocéph Avt Ap. Int Int	Valve de Holter	Etat psychique ultérieur	Perdu de vue
14	11-76	21	F	3 ^o	RAS	M1	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
15	2-77	73	M	?	-	M1	-	+	-	-	-	-	-	-	+	Assez Bon	-
16	2-77	71	F	?	-	M1	-	+	+	+	+	-	-	-	-	Bon	-
17	5-77	42	M	?	-	M1	-	+	+	+	+	+	-	+	+	Assez Bon	-
18	5-77	42	M	?	-	M1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
19	5-77	43	M	2 ^o	Isocœur SBA	M	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
20	6-77	01	M	?	-	M1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
21	7-77	69	F	?	-	M1	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
22	7-77	69	M	?	-	M1	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+
23	7-77	42	F	3 ^o	RAS	M1	-	+	-	-	+	-	-	-	-	Bon	-
24	8-77	69	M	3 ^o	RAS	M1	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+
25	9-77	71	M	?	RAS	M1	-	+	+	-	+	-	-	-	+	Bon	-
26	10-77	42	F	?	RAS	M1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
27	11-77	71	M	1 ^o	RAS	M1	-	+	+	-	-	-	-	-	+	Bon	-

TABLEAU N°12

HN	Date de naiss.	Dép. naiss.	Sexe	Rang dans la fratrie	Etude Familiale	Forme Anatom	Malf. de Chiari	Para-plégie	Incont. Sphinct	Luxation hanches	Pieds Bots	Abs Thérap.	Décès Avt/Int	Hydrocéph Avt/Int	Valve de Holter	Etat psychique ultérieur	Perdu de vue
28	11-77	38	F	1 ^o	RAS	MI	-	+	-	-	-	+	-	+	+	Mauvais	+
29	11-77	42	F	?	-	MI	-	-	+	-	-	-	-	+	+		
30	12-77	69	M	4 ^o	frère anencéph.	MI	+	+	+	+	+	-	-	+	+		
31	12-77	69	F	7 ^o	frère mort ré	MI	-	+	-	-	-	-	-	+	+		
32	12-77	01	F	2 ^o	cf HD/GI	MI	-	+	-	-	-	-	-	+	-		
33	1-78	21	F	2 ^o	longue déglé	MI	-	-	+	-	-	-	-	-	-	Mauvais	
34	1-78	21	M	1 ^o	RAS	MI	-	+	+	-	+	-	-	+	+	Bon	+
35	2-78	43	F	1 ^o	RAS	MI	+	+	+	-	-	-	-	+	-		
36	3-78	71	M	?	-	MI	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Bon	
37	3-78	74	M	3 ^o	parents. Bonsang.	MI	+	+	+	+	+	+	-	+	-	Mauvais	+
38	4-78	69	F	?	-	MI	-	-	+	-	-	-	-	+	+		+
39	4-78	42	F	?	parents. Bonsang.	MI	-	+	+	-	-	-	-	+	+		
40	5-78	74	F	2 ^o	RAS	MI	-	+	+	+	+	+	-	+	-		

TABLEAU N°13

N	Date de naiss.	Dép. naiss.	Sexe	Rang dans la fratrie	Etude Familiale	Forme Anatom	Malf. de Chiari	Para-plégie	Incont. Sphinct	Luxation hanches	Pieds Bots	Abs Thérap.	Décès Avt Int	Hydrocéph Avt Int	Valve de Holter	Etat psychique ultérieur	Perdu de vue
1	5-78	01	M	?	-	MM	-	-	+	+	+		-	-	+	Bon	
2	6-78	42	M	?	-	MM	-	-	+	-	+		-	-	+	A.Bon	
3	6-78	69	F	2°	RAS	MM	-	+	+	+	+		-	-	+	A.Bon	
4	6-78	71	M	2°	1 frère anencéph	MM	-	+	-	-	-		-	-	+	Bon	
5	7-78	01	F	?	-	MM	-	+	+	+	+		+	-	+		
6	8-78	01	M	2°	RAS	MM	-		+	+	+		-	-	-		+
7	9-78	69	F	4°	1 sœur dégénérée SBA	MM	-	+	+	-	+		-	-	+	Bon	
8	9-78	69	F	?	-	MM	-	+	+	+	-		-	-	+	A.Bon	
9	9-78	71	F	4°	RAS	MM	-	non	+	-	+		-	-	-		
10	10-78	63	F	?	-	MM	-	non	+	-	+		-	-	-	Bon	
11	11-78	69	M	2°	RAS	MM	-	+	+	-	+		-	-	+	Bon	

2. 3. COMMENTAIRES

Durant les 3 années de référence 1976-1977 et 1978, 51 enfants ont été adressés à l'Hôpital Neurologique pour un spina-bifida aperta :

- 1976 : 14 cas
- 1977 : 18 cas
- 1978 : 19 cas.

ORIGINE :

- Départements de la Région RHONE-ALPES
36 observations (Rhône : 13 - Loire : 10 - Ain : 7 -
Hte Savoie : 4 - Savoie : 1 - Drome et
Ardèche : 0)
- Autres départements :
5 observations (Côte-d'Or : 3 - Haute-Loire : 2)

SEXE :

Filles : 29 - Garçons : 22

Cette différence n'est pas significative compte-tenu de la taille de l'échantillon dont on dispose.

FORMES ANATOMIQUES :

Myéломéningocèles : 46
Méningocèles : 5

FORMES ASSOCIEES :

Arnold-Chiari : 6 sur 51 cas

COMPLICATIONS IMMEDIATES :

Paraplégie ou paraparésie : 32
incontinence sphinctérienne évidente : 31
pieds bots : 23
luxation de la hanche : 14
sur 51 CAS.

TRAITEMENT :

- 5 cas adressés n'ont pas été opérés :
 - intervention refusée par les parents : une (décès à la fin du 1er mois)
 - enfants vus tardivement, non opérés sur place à la suite du refus des parents, et hospitalisés à l'hôpital Neurologique 133

pour cure d'une hydrocéphalie majeure.

- 46 cas ont été opérés d'emblée à l'hôpital Neurologique.

SUITES :

Sur les 46 enfants opérés :

12 décès dont :

- 6 dans les suites immédiates (HN/14.19.20.26.32.35)
 - 2 sont dus à une méningite
 - 3 à des troubles respiratoires (Arnold-Chiari ?)
 - 1 à une hémorragie digestive massive.
- 2 dans les suites secondaires (HN/8.30.31.45)
 - 2 sont dus à une méningite, dans les suites d'une intervention sur une valve.
 - 1 à des troubles respiratoires d'origine infectieuse
 - 1 de cause inconnue.

34 enfants étaient vivants à leur sortie de l'hôpital.

HYDROCEPHALIE :

L'évolution vers cette complication varie avec la lésion anatomique :

- méningocèles pures : 5 cas :
 - 4 cas sans hydrocéphalie, vivants;
 - 1 cas sans hydrocéphalie, mais mort après l'intervention

sur le S.B.A

- myéломéningocèles : 46 cas : 14 cas sans hydrocéphalie
- dont :

8 vivants, dont 7 avec suites satisfaisantes mais dans un cas, il existe une hémiatrophie cérébrale (HN/33)

6 morts (HN/8.14.20.21.26.32)

dont 4 cas dans les suites immédiates

1 cas dans les suites secondaires

1 cas dans les suites tardives.

32 cas avec hydrocéphalie

dont :

les 4 cas non opérés,

les 3 cas avec hydrocéphalie néo-natale, mais opérés.

6 morts dont 2 dans les suites immédiates
1 dans les suites secondaires
3 dans les suites tardives.

ETAT PSYCHIQUE ULTERIEUR :

Cet état a été noté dans 26 observations d'enfants survivants
(8 observations n'en font pas mention)

- encéphalopathe profond : 1
- retard intellectuel important : 3
- Etat psychique assez bon : 6
- Etat psychique bon : 16

AUTRES SEQUELLES :

(orthopédiques et sphinctériennes)

Cette question étant en dehors du sujet de notre thèse (voir P 25)
délimitation du sujet), nous n'avons pas reconvoqué les enfants pour
les juger sous cet angle.

ENQUETE GENEALOGIQUE :

- consanguinité parentale : 2 cas
- antécédents familiaux : 5 cas (on compte les observations
HN/8 et HN/47 comme un seul cas d'antécédents familiaux, ces 2
observations concernant 2 soeurs)

HN/19 : 1 soeur cadette - SBA

HN/30 : 1 frère aîné anencéphale

HN/31 : 1 oncle SBA (mort)

HN/44 : 1 frère aîné anencéphale

HN/47 : 1 soeur SBA -- HN/8

4 couples parentaux ont été adressés à la consultation de génétique
de l'Hôtel-Dieu :

HN/9 ---- HD/G₁₁

HN/11 --- HD/G₁₂

HN/13 --- HD/G₁₄

HN/37 --- HD/G₁₇

3 couples ont eu depuis des enfants normaux, sous couvert d'une
amniocentèse (voir plus loin, troisième partie)

le couple du dossier HN/19 n'a pas été adressé à la consultation de génétique. Une soeur cadette d'un premier cas (décédé) est née atteinte d'un S.B.A en Janvier 1979.

Il est urgent qu'une coordination systématique soit créée entre l'hôpital neurologique et le service de génétique à cet égard.

TROISIEME PARTIE

PREVENTION ACTUELLE

3. 1°. LE CONSEIL GENETIQUE CLASSIQUE -

Depuis l'ouverture du service de génétique de l'Hôtel-Dieu de LYON en 1964, 217 conseils génétiques ont été donnés à la suite de la naissance d'un S.B.A, et 80 conseils génétiques ont été donnés à la suite de la naissance d'une anencéphalie. Sur un total de 7405 dossiers familiaux étudiés à ce jour -octobre 1979- le S.B.A a représenté au total 2,93 % des demandes de consultation, l'anencéphalie 1,08 % des demandes de consultation et les deux dysraphies nerveuses associées 4,01 % des demandes de consultation génétique.

Dès 1973, les conclusions de ces demandes de conseil génétique introduites auprès du service de l'Hôtel-Dieu ont été profondément bouleversées par l'utilisation du dosage de l'alpha-foeto-protéine dans le liquide prélevé par ponction de l'amnios (découverte par BROCK et SUTCLIFFE dès 1972) réf. 167.

Pour permettre une comparaison avec les conditions actuelles du conseil génétique en ce domaine, il nous est apparu utile de rappeler brièvement les conditions de ce conseil avant 1973.

L'attitude du conseiller était dictée (voir réf 232) par l'étude des données de la littérature (risque empirique)
l'étude de la généalogie du proposant,
l'examen clinique et paraclinique des parents et collatéraux,
l'existence de facteurs psychologiques éventuels.

3.1.1. Les données de la littérature (le risque empirique)

Elles étaient nombreuses, souvent remises à jour et généralement contradictoires. Ce que nous avons dit plus haut de la variation du taux d'incidence géographique, de la faiblesse des arguments accusant l'environnement en général, de la non-cohérence des cas familiaux ne permettant pas de raisonner en fonction des lois mendéliennes, rendait compte de ces contradictions.

Il était de règle de prendre en considération les publications des auteurs qui avaient (du fait de la haute fréquence du SBA dans leur région) la plus grande expérience en ce domaine (notamment PENROSE, 1946, réf 148 - WILLIAMSON, 1965 réf 150 - LORBER et LEWICK 1967, Réf 146 - CARTER et Coll 1968, Réf 142 - LAURENCE 1969, réf 145)

--

Par ailleurs, l'hypothèse soutenue par CARTER et EVANS (voir P58) de l'hérédité "à seuil" avait entraîné une floraison de "tableaux de risque" dont les plus récents et les plus sophistiqués publiés il y a peu d'années n'ont jamais été utilisés, compte tenu du développement de l'amniocentèse. A titre documentaire, nous publions l'un d'entre eux (réf 141 - BONAITTI et Coll).

3.1.2. Etude de la généalogie du proposant.

Nous continuons à la pratiquer avec soin puisque la prise d'une généalogie complète est le premier acte, de la consultation de génétique. La consanguinité nous l'avons souligné ne dépasse pas les proportions habituelles notées dans la population générale, sauf observations exceptionnelles. L'ethnie était prise en compte avec le taux d'incidence propre à la région d'origine. La notion d'un ou d'une premier-né(e) S.B.A accroissait de façon considérable le risque supputé et le couple parental était informé. Les conséquences d'une telle information jouaient en général contre le désir d'une nouvelle grossesse.

3.1.3 Etude Clinique et paraclinique des parents et collatéraux.

Nous continuons à examiner soigneusement les parents d'un enfant né avec un S.B.A pour de nombreuses raisons sur lesquelles il n'est pas utile d'insister. La découverte au niveau de la région sacro-coccygienne de stigmates discrets de dysraphie est rare (fossette coccygienne - orifices ponctiformes non fistulisés). Sans pouvoir la chiffrer statistiquement, (car la question n'a pas été posée lors de toutes les enquêtes), la notion d'énurésie prolongée chez l'un des deux ascendants nous a paru digne d'intérêt. On connaît les étiologies très diverses de ce symptôme (notamment psychogènes). Toutefois, lorsqu'il a été noté lors de l'interrogatoire du couple, il n'est pas apparu comme plus particulièrement lié à une anomalie radiologique.

Le Spina bifida occulta de L₅ et/ou de S₁. : Dans notre série émanant du service de génétique (voir plus bas) et contrairement à l'avis de nombreux auteurs, l'existence d'un SBO (malgré son caractère banal dans la population générale) nous a paru digne d'être retenue, et pour des raisons méthodologiques nous continuons à pratiquer systématiquement une radiographie de face de la colonne lombo-sacrée chez les couples consultants après la naissance d'un enfant porteur de S.B.A.

Mais pour des raisons éthiques et de radio-vigilance, nous avons renoncé à constituer un échantillon de radiographies témoins pratiquées dans une population prise au hasard (consultants pré-nuptiaux ou de médecine préventive par exemple...).

Il existe de tels groupes-témoins dans la littérature (étude de la colonne lombo-sacrée de sujets accidentés, ou hospitalisés pour abdomen "aigu" - LAURENCE et coll 1968, réf 144). Ces auteurs ont étudié à partir de 100 proposants atteints de S.B.A ou d'anencéphalie les clichés de 194 parents et de 183 frères ou soeurs âgés de plus de 5 ans. Ils les ont comparé avec leur série de contrôles (360 clichés) et ils ont classé leurs constatations radiologiques en 2 groupes :

GROUPE 1 - Spina simple de L_5 ou de S_1

- contrôles : 3,6 % des cas
- parents : 22 % des cas
- frères ou soeurs : 54 % des cas.

GROUPE 2 - Spina de L_5 et de S_1 associés à un élargissement du canal vertébral lombaire.

- contrôles : 8 % des cas,
- parents : 40 % des cas
- frères et soeurs : 26 % des cas.

La différence dans ce groupe entre la série de contrôle (8% des cas-) et la série des frères et soeurs (26 % des cas) est hautement significative.

D'autres auteurs (GARDNER et Coll 1974, réf 143 - WYNNE-DAVIES R. 1975, réf 151) sont revenus récemment sur ce problème sans apporter d'éléments très nouveaux. Nous ne développerons pas l'analyse de ces travaux pour ne pas nous exposer à des redites, l'étude du SBO chez les parents et collatéraux ayant été abordée une première fois dans notre travail à propos des facteurs génétiques du SBA (P.57)

3.1.4. Contexte Psychologique.

Dans la mesure où de nos jours, le couple à risques accepte l'amniocentèse et l'interruption de grossesse dans le cas où un défaut du tube neural serait découvert, (nous n'avons jamais rencontré de cas contraires, mais nous savons qu'il en existe), ce contexte psychologique est devenu radicalement différent.

A titre historique citons l'importante enquête de MORRIS et coll, 1976 (147) qui ont ré-interrogé par questionnaire 160 couples ayant bénéficié au Département de génétique médicale de CARDIFF, d'un conseil génétique informatif et non directif. Ils ont déterminé le "suivi" après conseil et essayé d'apprécier à distance le retentissement affectif de l'anomalie sur les familles, comme avaient commencé à le faire dix ans plus tôt HARE E.M et coll (227). Il est apparu que les couples interrogés plusieurs années après la consultation ne se souvenaient bien du taux de risque qui leur avait été donné, que si ce taux était très bas ou très élevé. Il est apparu que certains conseils ont été donnés trop "à chaud" après la naissance d'un S.B.A. Par ailleurs, le couple a souvent été très perturbé par les soucis créés par les soins à donner à un enfant S.B.A survivant après intervention. Des syndrômes dépressifs réactionnels ont été notés chez l'un des parents ou chez l'un et l'autre.

Avant 1973, très peu de couples (à cause d'une angoisse créée par l'idée d'une "récurrence" du S.B.A ou de l'anencéphalie), avaient procréé à nouveau. Mais les auteurs avaient noté vers 1976 comme nous le noterons nous-même plus loin, que les nouvelles informations concernant les possibilités de diagnostic anté-natal commençaient à permettre un nombre accru de naissances. La prise en charge "globale" du couple, dans une approche non directive, était l'attitude adoptée par les auteurs de cette publication.

3.2. DIAGNOSTIC ANTE-NATAL

3.2.1 L'Echographie par ultra-sons -

Un plan historique nous aurait commandé d'aborder le chapitre du diagnostic anté-natal du S.B.A par l'étude du dosage de l'alpha-foeto-protéine avant d'analyser les données actuelles fournies par l'échographie.

Un plan logique nous commande l'inverse : parce que :

- l'échographie est toujours pratiquée avant une amniocentèse précoce, quelle que soit l'indication de celle-ci, car les ultra-sons sont indispensables au repérage de l'insertion placentaire et à la mesure du diamètre bi-pariétal, dont l'estimation aide à la détermination le plus exactement possible, de l'âge de la grossesse.

- l'échographie dans, un nombre d'observations de plus en plus fréquemment notées peut diagnostiquer désormais à elle seule, du fait de la sophistication de la technologie, non seulement une anencéphalie (on le comprend aisément) mais également un S.B.A.

Dès 1964, SUNDEN décrivait l'image tomo-échographique d'une anencéphalie découverte à la suite de la constatation d'une hydramnios. A partir de 1972, CAMPBELL et Coll (154-155-156-157) montraient qu'il était possible de faire le diagnostic précoce, avant la 20ème semaine d'aménorrhée, des anomalies de fermeture de l'arc neural tant au niveau du crâne que du canal rachidien. Aux huitièmes journées nationales de médecine périnatale, de la BAULE, en Novembre 1978, G. BOOG (153) a rapporté son expérience à cet égard, et plus récemment en septembre 1979, aux septièmes journées européennes de conseil génétique à PARIS, au cours d'une table ronde consacrée au diagnostic anté-natal, R. HENRION a fait le point actuel des indications et des données de cette technique dont les progrès d'une année à l'autre sont saisissants (rapport à paraître in J. GENET. Hum. 1980) C.H.RODECK est également intervenu dans la même occasion pour rapporter son expérience iconographique de la foetoscopie guidée par l'échographie, publiée par ailleurs (162). L'amniographie (WEISS et coll, 1978, Réf 164) paraît par contre être une technique délicate, peu probante, donc très peu utilisée.

Dans l'échographie d'un fœtus normal, sur les coupes longitudinales de l'utérus gravide les parois antérieure et postérieure du canal vertébral dessinent deux lignes continues et parallèles entre le contour crânien et le pôle pelvien.

Sur les coupes transversales, le canal vertébral apparaît normalement sous forme d'une image circulaire fermée.

En cas de S.B.A on peut mettre en évidence :

- sur les coupes longitudinales une solution de continuité au niveau de l'un des traits soulignant le canal vertébral,
- sur les coupes transversales un aspect en soucoupe ébréchée ou un aspect en V de l'arc neural, par suite du défaut de fermeture de la portion dorsale du tube neural.

Le diagnostic semble possible dès la 17^e semaine (CAMPBELL et coll 1975, Réf 156)*. Dans une série de 10 cas observés par ces auteurs, le diagnostic échographique était exact dans 7 cas; dans 3 cas, les lésions vertébrales basses siégeant au niveau de L₅ et du sacrum n'avaient pas été détectées.

G. BOOG (153) a soumis systématiquement dans le service de gynécologie-obstétrique du C.H.U de BREST, 1362 patientes à une échographie en temps réel entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine. Il n'a observé aucun S.B.A, et sa série n'a comporté aucun faux négatif. Le seul cas de S.B.A observé durant la même période dans le même service n'avait bénéficié d'aucun examen échographique.

Actuellement, la meilleure approche diagnostique impose la pratique de l'échographie en temps réel associée au dosage d'A.F.P dans le liquide amniotique. Lorsque ces deux examens sont en accord la précision diagnostique est de 100 %. Par contre, en cas de discordance des résultats, il peut être nécessaire de recourir à l'observation directe de la région vertébrale du fœtus grâce à la foetoscopie préconisée par RODECK et CAMPBELL (162).

* La découverte d'une gémellité pose à l'obstétricien des problèmes difficiles (157 - 158 - 160) que nous ne pouvons développer car ils nous éloigneraient du sujet de cette thèse.

3.2.2. Le Dosage de l'A.F.P dans le liquide amniotique.

Cette protéine a été individualisée pour la première fois en 1944 par PEDERSEN dans le sérum de jeunes bovidés. En 1956, BERGSTRAND et CZAR isolent dans le sang du fœtus par électrophorèse plasmatique une nouvelle fraction migrant près de l'albumine en comparant les électrophorèses sur papier de 39 embryons humains longs de 10 à 19 cm et celles de sujets adultes normaux. En 1965, MASOPUST et KOTAL l'appelèrent foetoprotéine. Pour la différencier des antigènes alpha et bêta embryo-spécifiques, GITLIN l'appela alpha-foeto-protéine (AFP) nom arbitraire officialisé en 1969 par l'International Agency for Research on Cancer.

LUET dans sa thèse en 1978 (186) a bien analysé les voies de recherche qui se dessinent actuellement :

- perfectionnement des méthodes de dosage qui ont abouti au dosage radio-immunologique. Celui-ci a amené une révision des conceptions sur le caractère spécifiquement fœtal de cette protéine. Dès 1971-72, les dosages étaient suffisamment précis pour établir des normes valables dans le sang maternel aux différents stades de la gestation.
- études chez le fœtus, dans les produits d'avortement dans le liquide amniotique et dans le sang maternel,
- études chez l'adulte en cancérologie.

L'A.F.P est une glycoprotéine de PM voisin de 70 000, apparue il y a 400 millions d'années, elle est retrouvée chez les requins, les oiseaux et les mammifères. Chez le fœtus des mammifères, la synthèse a lieu d'abord au niveau du sac vitellin puis au niveau hépatique essentiellement, à un moindre degré dans le tube digestif.

L'urine fœtale est la source principale de l'A.F.P présente dans le liquide amniotique. La découverte En 1972 par BROCK et SUTCLIFF (167) de l'élévation du taux de l'A.F.P dans le liquide amniotique lorsque le fœtus est atteint d'anencéphalie ou de S.B.A a permis de réaliser des amniocentèses précoces dans les grossesses à risque, dans le but du diagnostic anténatal des dysraphies nerveuses.

Depuis, de très nombreux travaux ont démontré l'utilité du dosage de l'AFP dans le liquide amniotique pour dépister d'autres malformations que les dysraphies nerveuses ouvertes.

Le groupe lyonnais responsable du dépistage anténatal des anomalies cytogénétiques, métaboliques et des malformations foetales, confie la responsabilité de la totalité des dosages d'A.F.P dans le liquide amniotique prélevé par ponction à Madame S. GUIBAUD et coll à l'hôpital de la Croix-Rousse à LYON (177 - 178 - 179 - 180 - 181)
L'objet de notre thèse n'est pas de décrire les techniques de dosage ni les indications autres que celles posées par les dysraphies nerveuses ni la fiabilité du système dans le dépistage.

Nous renvoyons le lecteur à la thèse de FARA (décembre 1979, sous presse) inspirée par J.M. THOULON et S. GUIBAUD à propos de 568 dosages d'A.F.P dans le liquide amniotique.

Parmi ceux-ci, un certain nombre ont été pratiqués à partir de liquide amniotique ponctionné à cause d'antécédents de S.B dans la famille de la femme enceinte.

Nous évoquerons ces observations dans le chapitre suivant.
Notons que SUTHERLAND et coll en 1973 ont découvert que le liquide amniotique de foetus atteint d'anencéphalie (190) et en 1975 de SBA (191) présente des cellules type macrophage adhérent rapidement au verre lors de la mise en culture.

GOSDEN et BROCK en 1977 (176) ont donné une description morphologique plus détaillée de ces cellules dites à adhésion rapide, et en 1978, BOBROW et coll (166) ont publié des observations prospectives à propos de 442 échantillons de liquide. Ils confirment les observations des auteurs précédents et soulignent l'intérêt de cette recherche pour aider à l'interprétation des taux d'A.F.P voisins de la limite supérieure de la normale. La comparaison des méthodes aiderait à détecter les taux d'A.F.P faussement positifs. Il faut cependant signaler que la recherche des macrophages à adhésion rapide ne présente pas une fiabilité absolue, une observation de HARROD (183) montre leur présence alors que le foetus n'était porteur d'aucune malformation

Un autre test complémentaire a été proposé simultanément il y a quelques mois par SMITH (194b) d'une part, et CHUBB (194t) d'autre part. Ces auteurs ont montré que l'activité acétylcholinestérasique du liquide amniotique était particulièrement élevée lorsque le foetus présentait un défaut de fermeture du tube neural. Cependant, il est apparu que la spécificité du dosage était là aussi en défaut : fausse positivité en cas de liquide contaminé par des érythrocytes foetaux ou en cas d'autres malformations (microcéphalie, omphalocèle).

3. 3. RESULTATS PERSONNELS -

Par souci méthodologique, nous avons utilisé les données fournies par le service de génétique de l'Hotel-Dieu de LYON (Pr J.M. ROBERT), portant sur les trois années 1976-1977-1978. Durant cette période, 21 demandes de consultation pour SBA ont été enregistrées (observations G_1 à G_{21}), sur un total de 1673 demandes de consultation pour conseil génétique (pourcentage : 1,25 %). Si l'on ajoute à ce nombre de 21, les demandes motivées par l'existence d'une dysgraphie nerveuse d'un autre type (anencéphalie, encéphalocèle occipitale etc...) soit 35 dossiers, le pourcentage par rapport à la demande globale est de 3,34 % pour ces trois années.

Parmi ces 21 dossiers de consultants 1976-77-78, tous ne concernent pas un cas-index né dans l'une de ces années. Aussi, avons-nous classé ces 21 dossiers en 4 groupes :

- groupe A : 2 dossiers (G_1 et G_2)

motif de la consultation : SBO connu chez l'un des futurs procréateurs.

- groupe B : 15 dossiers (G_3 à G_{17})

motif de la consultation : cas de SBA connus dans la famille.

(B₁) : 5 dossiers (G₃ à G₇) correspondant à des cas-index de SBA nés antérieurement à la période de trois années de référence ;

(B₂) : 10 dossiers (G₈ à G₁₇) correspondant à des cas-index de SBA nés au cours de la période de ces trois années de référence.

- groupe C : 3 dossiers (G_{18} à G_{20})

Motif de la consultation : découverte d'un SBA chez un embryon avorté.

- groupe D : 1 dossier : (G_{21})

Motif de la consultation : demande de conseil génétique par un sujet adulte lui-même atteint de SBA opéré à la naissance.

§ §

Observation G₁

AND... Claire

Dossier GHD/5828

- consultation : le 9.2.77
- cas-index : Claire, sexe F. infirmière, née le 18.05.52 à LYON 7°
- observation : célibataire de 25 ans - bonne santé habituelle
fiancée - en instance de départ pour le Maroc. A
souffert récemment de lombalgies - radiographies de
la colonne lombaire et du sacrum : SBO de S₁ -
pas de notion d'énurésie. S'inquiète pour la descendance
future, d'autant plus qu'il existe dans sa généalogie
d'autres cas d'anomalies morphologiques.
- étude génétique : Aînée d'une fratrie de 5 enfants - parents non
apparentés.

Fratrie 1° - cas-index : Claire SBO de S₁

2° - Jean-Baptiste né le 27.09.53 - RAS

3° - Blandine née le 7.10.55 - hémidactylie post-axiale d'une
main - aucune autre anomalie.

4° - Paul né le 5.12.56 - inégalité des membres inférieurs
ayant entraîné une scoliose dorso-lombaire.

5° - Etienne né le 31.03.60 - RAS

Ascendance paternelle : Le père serait daltonien (?)

Une tante maternelle du père née en 1898
souffre d'une cyphose très importante.

Ascendance maternelle : une cousine du premier degré stérile.

- Commentaires et conclusions : risque faible de procréer un SBA
Etant donné la profession (infirmière) on peut expliquer plus
facilement les possibilités et les risques de l'amniocentèse avec
dosage de l'AFP.

Observation G₂

Couple CAL...

Dossier GHD/5909

- consultation : le 18.4.1977
- cas-index : CAL... Chantal, sexe F, éducatrice spécialisée, née le
30.1.1951 à LYON 5°
- Observation : femme de 26 ans, primigeste, mariée en juin 76, aucune
contraception, enceinte de 15 semaines (DR 1.1.77) sans antécédents

pathologiques notables. Début de grossesse sans incident. Se sait porteuse d'un SBO comme d'autres membres de sa famille (V. plus loin) Pas de notion d'énurésie. S'inquiète pour le foetus en cours de développement du fait de ces données généalogiques. Examen normal caryotype normal 46 XX.

- Etude génétique

Conjoint : présente une agénésie des IV° et V° doigts et métacarpiens de la main gauche sans anomalie des os du poignet ni de l'avant-bras. Caryotype normal 46 XY.

Fratrie : 1° - Bruno né en 1938 - 1 fils normal

2° et 3° Jumeaux (garçons) morts-nés en 1941 - prématurés 6ms

4° - Isabelle née en 1942 - SBO 1 fausse-couche après 8 ans de mariage - pas d'enfant vivant.

5° - Pierre-Jean né en 1945 - RAS, père de 2 enfants normaux

6° - Chantal née en 1951, cas-index.

Ascendance paternelle : père lombalgique - né en 1911 - SBO de S₁

Ascendance maternelle : Mère née en 1912 - 9° d'une fratrie de 10 sans anomalie notable.

Commentaires et conclusions : SBO hérité en dominance autosomique. Aucun cas de SBA dans la famille. L'anomalie digitale du mari est unilatérale. Les orteils sont normaux. On décide de récuser l'amniocentèse - naissance le 5.10.77 de Fanny - examen normal.

Observation G₃

BEL... Mireille

Dossier GHD/5251

- Consultation : le 5.02.76

- cas-index : Jean, sexe M, né à LYON en Avril 1950

- Observation : aîné d'une famille de 5 enfants, présentant un myéloméningocèle probable d'après la description de la mère de la fratrie, présente - poids de naissance 3 kg 200 - cure chirurgicale - décès au 21° Jour.

- Etude génétique : la demande de conseil génétique émane d'une soeur âgée de 23 ans, cadette du cas-index (rang N°3) née le 20.12.53 à LYON 7°. Elle est enceinte d'un mois 1/2 on ne pratique pas de radiographie de la colonne lombosacrée.

Ascendance paternelle et maternelle : rien de notable.

- Commentaires : inquiétudes chez une jeune fille non mariée, enceinte de 1 mois 1/2, dont le frère aîné décédé à l'âge de 3 semaines présentait un SBA.

Pronostic génétique favorable. On n'évoque pas les possibilités d'amniocentèse.

- Conclusion : perdue de vue - suites inconnues.

Observation G₄

couple FUL...

Dossier HD/5408

- Consultation : le 9.4.1976
- Cas-index : Christelle, sexe F, née le 13.12.72 à AUBENAS (07)
- Observation : opérée à l'âge de 2 jours pour volumineuse
myéломéningocèle - hydrocéphalie et mise en place d'une
valve de Holter en Février 73. Paraplégie totale.
Incontinence sphinctérienne. Décès le 26.12.74
à l'hôpital Bellevue de St ETIENNE (complications
urinaires)
- Etude Génétique : Premier enfant d'un couple non apparenté.
Parents : père : 29 ans - caryotype normal 46, XY - radiographie
SBO de S₁
mère : 26 ans - caryotype normal 46, XX & radiographie =
de la colonne lombo-sacrée normale.

Ascendance paternelle : les parents du père étaient apparentés- sa
mère était la fille d'un frère du grand-père
paternel de son mari. Le père est le 5ème d'une
fratrie de 5 frères tous normaux à descendance
normale.

Ascendance maternelle : la mère est la 4ème d'une fratrie de 7 enfants
Le sujet de rang 2, était un garçon mort en mars
1940, à l'âge de 3 mois, d'un SBA.

- Commentaires : demande de conseil génétique 16 mois après la mort
d'une fille atteinte de SBA et décédée à 2 ans - SBO de S₁ chez le
père - pas de SBO chez la mère mais un de ses frères aînés est mort
de SBA à l'âge de 3 mois en 1940. Explications des possibilités
d'amniocentèse avec dosage de l'AFP.

Conclusion : amniocentèse le 19.1.1977 - caryotype 46, XY - taux d'AFP normal - naissance le 3.7.77 d'un garçon en bonne santé pesant 4 kg - accouchement normal à la clinique du Rond Point (St ETIENNE)

Observation G₅

Couple GUI...

Dossier GHD/5531

- Consultation : Le 20.07.76

- Cas-index : Magali, sexe F, née le 29.11.75 à BOURGOIN (38)

- Observation : née par césarienne pour présentation du front

myéloméningocèle - cure chirurgicale le jour même de la naissance à l'hôpital neurologique - hydrocéphalie évolutive - pose d'une valve de Holter - Décès à l'âge de 6 mois.

- Etude Génétique : Premier enfant d'un couple (père de 36 ans, mère de 40 ans) marié depuis 3 ans. Ascendance paternelle et maternelle : aucun antécédent notable à signaler.

- Commentaires : mère de 40 ans, premier enfant SBA d'un mariage tardif aucun désir de nouvel enfant - ont consulté sous la pression du médecin de famille. Refusent les radiographies.

- Conclusion : explication des possibilités d'amniocentèse avec dosage de l'AFP et caryotype (mère âgée) pour diagnostic de la trisomie 21 - perdus de vue.

Observation G₆

Couple VAD...

Dossier HD/5541

- Consultation : le 27.07.76

- Cas-index : Sandrine, sexe F, née le 2.12.71 à CHALON (71)

- Observation : Première née d'un couple marié trois ans auparavant non apparentés. Pas de notion d'avortement antérieur.

Myéломéningocèle opérée.

A l'âge de 4 ans 1/2, intelligence normale - absence d'hydrocéphalie - a marché à l'âge de 1 an (démarche de type spastique)

Incontinence totale - pyélonéphrite bilatérale par reflux vésico-urétéral (traitée à l'hôpital Debrousse - intervention le 27.7.76)

- Etude génétique : la consultation est motivée par une deuxième grossesse en cours. Inquiétude parentale - DR le 8.4.1976 - grossesse d'environ 3 mois.

- Père normal : radiographie colonne lombo-sacrée et caryotype non pratiqués

mère et oncle maternel diabétiques.

- Mère : angiome de la face opéré - radiographies de colonne lombo-sacrée et caryotype non pratiqués - 1 cousin du 1er degré (côté maternel) est diabétique.

- Commentaires : indication d'amniocentèse proposée et pratiquée le 29.7.76

- Conclusion : résultat normal - fille : 46, XX - taux d'AFP normal naissance le 18.1.1977 d'une fille de 3 kg 260 - examen normal

Observation G₇

Couple KHA...

Dossier GHD/5727

- Consultation : le 9.12.76

- Cas-index : x..., sexe F, mort-née le 14.10.74 à LYON 7°

- Observation : large myéломéningocèle - n'a pas crié - morte au cours du travail.

- Etude génétique :

- Fratrie : 2ème enfant d'une fratrie de 2

1'ainée, Cécile, née en 08.1972 est en B.S

- Parents : père 29 ans nationalité libanaise (communauté assyrienne chrétienne) - caryotype - radiographie de la colonne lombo-sacrée non pratiqués.

mère 21 ans, nationalité française - enceinte de 2 mois environ (troisième geste) - caryotype et radiographie de colonne lombo-sacrée non pratiqués.

- ascendance paternelle : le père est le 5ème d'une fratrie de 6

Le 6ème et dernier enfant est mort à la naissance pesant 8 kg(?)
Sa mère était obèse et diabétique, d'origine syrienne.

- ascendance maternelle : aucun antécédent notable.

- Commentaires : couple normal non apparenté, consulte pour pronostic génétique à propos d'une troisième grossesse en cours (2 mois)
1 fille normale - 1 fille mort-née SBA le 14.10.74 - explication des possibilités d'amniocentèse avec dosage de l'AFP.
Refus pour raisons religieuses + refus des examens préliminaires (notamment radiographies lombo-sacrées).

Observation G₈

Couple ORY...

Dossier GHD/5499

- Consultation : le 28.06.76
- Cas-index : Suzanne - sexe F - née le 22.4.76 à ALES (30)
- OBservation : naissance à 8 mois - poids 3 kg 100 - myéloméningocèle ouverte - hydrocéphalie - pieds bots - pas d'intervention
Décès au bout de 24 H.
- Etude génétique : Premier enfant d'un couple de parents normaux non apparentés - pas de fausse-couche.
 - père : 27 ans pas de notion d'énurésie infantile. Caryotype normal : 46, XY - radiographie colonne lombo-sacrée : normale.
 - mère : 23 ans - pas de notion d'énurésie infantile - caryotype normal - une soeur, une tante paternelle et grand-mère paternelle luxation congénitale de la hanche.
- Commentaires : malgré l'absence d'antécédents caractéristiques, on conseille une amniocentèse avec dosage de l'AFP lors d'une prochaine grossesse.
- conclusion : 2ème grossesse (DR : 30.6.77) amniocentèse le 27.10.77
Caryotype normal 46, XX, taux d'AFP normal - naissance en mars 78 d'une fille normale. A 18 mois, développement psycho-moteur normal.

Observation G₉

Couple BER...

Dossier GHD/5525

- Consultation : Le 9.07.76

- Cas-index : Olivier, sexe M, né le 7.05.76 à VIENNE (38)
prématuré de 3 semaines.
- Observation : myéloméningocèle ouverte - hydrocéphalie - pas
d'intervention chirurgicale - décès au bout de quelques heures.
- Etude génétique : - premier enfant - pas de fausse couche antérieure
 - père : 25 ans - caryotype normal 46, XY
radiographie colonne lombo-sacrée normale
1 frère cadet mort avant l'âge de 1 an.
1 cousine paternelle morte de diabète à 18 ans
2 oncles paternels morts en bas âge.
 - Mère : 24 ans - caryotype normal 46, XX
radiographie colonne lombo-sacrée normale
- commentaires et conclusion : Malgré l'absence d'antécédents caracté-
ristiques, on conseille une amniocentèse avec dosage de AFP
lors d'une prochaine grossesse. Non revus.

Observation G₁₀

Couple ROS...

GHD/5674

- Consultation : le 24.9.76
- Cas-index : Géraldine, sexe F, née en 6.76 à PARIS (IV/1)
- Observation : myéloméningocèle fermée de 5 cm de diamètre (sans
fistule de LCR) - cure chirurgicale à PARIS - mise en place
d'une valve de Holter.
- Etude génétique : Demande de conseil génétique de l'oncle maternel,
Didier, né en 1954 (III/3) et de son épouse
Sa soeur aînée, Martine, née en 1950 (III/2) mère du cas-index
sera examinée dans le service de génétique de l'hôtel-Dieu
de LYON le 29.10.76. Le père de Martine et Didier, Jacques R...
(II/2) et sa soeur aînée Madeleine F... (II/1) ont été examinés
à LYON par le même généticien le 2.10.1976. La soeur jumelle de
Jacques, Jacqueline P... (II/3) est examinée le 8.12.76
 - DIDIER (III/3) . SBO de S_1 et S_2 avec anomalie de la charnière
lombo-sacrée et scoliose dorso-lombaire
. Maladie de Recklinghausen (taches café au lait
en éclaboussures au pli du coude et au creux axillaire droit,
dont une géante de 15 cm sur 8 cm)
 - MARTINE : (III/2) SBO de S_1 - aucun signe de maladie de
Recklinghausen

- JACQUES : (II/2) leur père : le dossier ne comporte pas de radiographies - on ne peut savoir s'il existe ou non un SBO de S_1 - par contre, maladie de Recklinghausen typique (taches café au lait très nombreuses aux bras et jambes, en carte de géographie ou en raquettes, un molluscum pendulum à l'aîne droite)

- ODETTE L... femme du précédent (II/4) non apparentée - examen normal - radiographie de la colonne lombo-sacrée : SBO de S_1

- MADELEINE F... née R... (II/1) soeur aînée de Jacques maladie de Recklinghausen typique (très grande tache café au lait "en culotte" et taches plus petites disséminées sur toute la surface corporelle - neurofibromes très nombreux dont certains très volumineux fesse (tumeur royale), M.S, M.I, thorax, dos, visage ; a été opérée en 9.1942 à LYON d'une volumineuse tumeur de la région sacrée sur SBO de S_1 . A l'intervention, tumeur d'aspect scléro-angio-lipomateux Suites troublées par l'apparition de plusieurs volumineux hématomes qui ont dû être évacués chirurgicalement. On sera même contraint de réintervenir le 10.5.60 pour un hématome spontané géant.

A l'intervention, véritable antiome sous cutané, épais de 2 à 3 cm et tenant toute la surface des deux fesses - histologie (réf 20.622) les fragments sont constitués par un tissu neuro-fibromateux avec grandes cavités remplies de globules rouges - il s'agit d'une forme extrême des malformations vasculaires qu'on peut trouver dans les neurofibromatoses.

- JACQUELINE P... (II/3) soeur jumelle dizygotique de JACQUES (II/2) examen normal - radiographie de la colonne lombo-sacrée non pratiqués.

- Commentaires : nous n'argumenterons pas les rapports possibles entre une phacomatose ou neurocrestopathie (M. de Recklinghausen) et l'existence de neurodysraphies (SBA et SBO) qui ont été très souvent discutés. Dans notre famille, les deux gènes mutés semblent être différents et hérités de façon indépendante (coïncidence) La neurofibromatose frappe en dominance autosomique sur 3 générations (Gustan R(I/3) mort en 1956, présentant selon les siens des neurofibromes cutanés. Il est décédé d'un cancer intestinal. Sa fille Madeleine (II/1) est atteinte d'une forme très sévère, son fils Jacques d'une forme moyenne, sa fille Jacqueline (II/3) est normale. Chez les enfants de Jacques, Martine (III/2) est indemne de M. de Recklinghausen, alors que son frère cadet Didier (III/3) est atteint.

Le sujet de notre travail concernant les S.B., nous commenterons seulement la transmission en dominance autosomique à expressivité variable du SB (SBO vérifié radiologiquement chez Madeleine (II/1) et ses neveux Martine (III/2) et Didier (III/3))

Il existe un SBA chez le cas-index Géraldine (IV/1). A noter la coïncidence de l'existence d'un SBO chez l'épouse non apparentée de Jacques, Odette (II/4)

- Conclusions : Le conseil génétique chez l'épouse de Didier (III/3) avait été formel le 24.9.76 : amniocentèse en cas de grossesse et dosage de l'AFP.

Lorsque cette dernière fut enceinte (DR le 21.7.77) elle fut confiée au Pr THOULON : "malgré l'existence d'une grossesse gemellaire révélée par l'échographie, on réussit la ponction séparée des deux poches en étant certain de la non communication entre elles par l'injection de rouge congo. Dans les 2 prélèvements, caryotype normal XX et dosage de l'AFP normal.

Le 6.3.78, naissance à la 33^e semaine par césarienne décidée sur l'existence d'un hydramnios aigu avec souffrance foetale de deux jumelles monochoriales, indemnes de SBA et de maladie de Recklinghausen. ; Sophie décès à 2 jours après un état de mal convulsif, (IV/3)

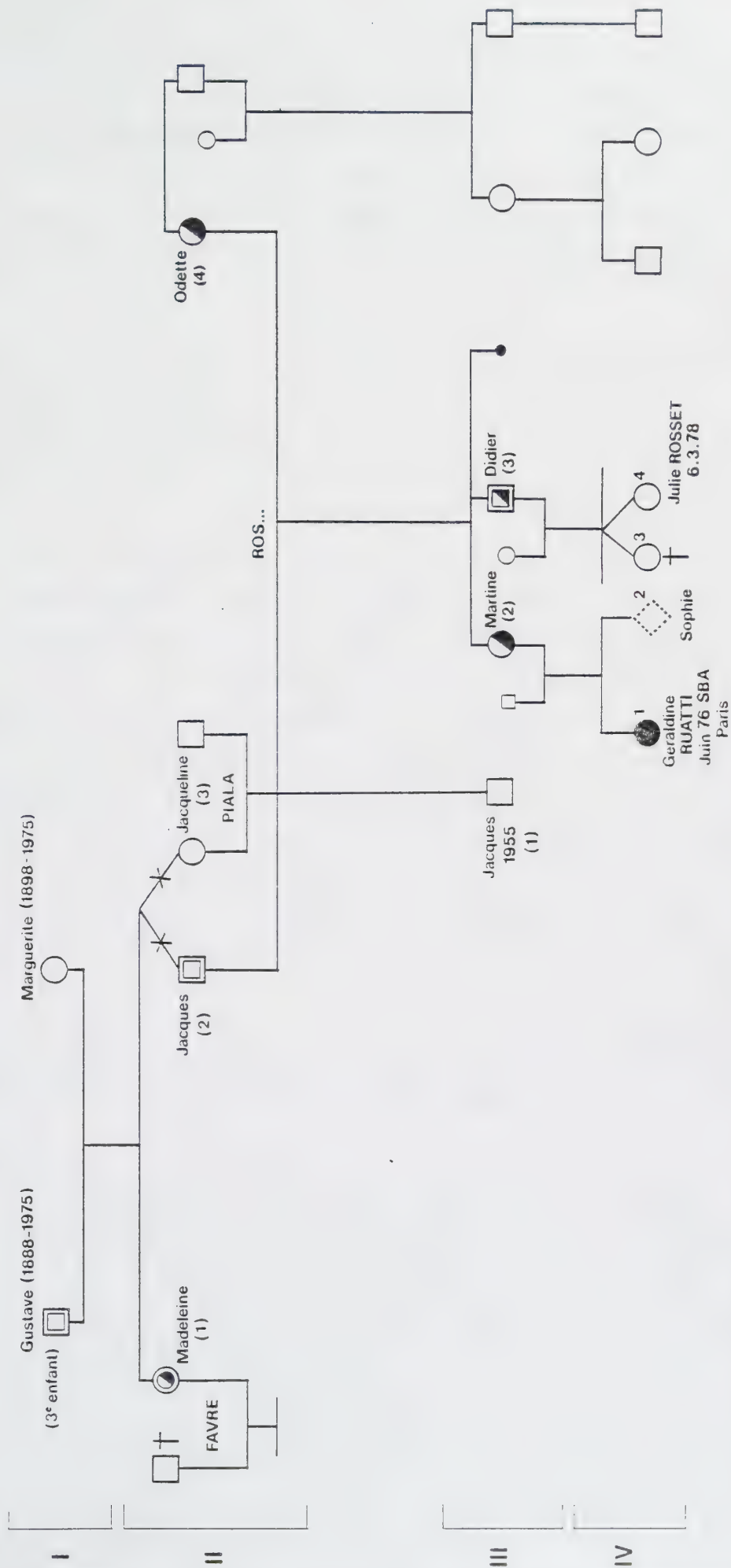
Julie 1 kg 310 - taille 40 cm (IV/4)

Suites immédiates : ictère (9,5 mg % de bilirubine) hypoglycémie anémie ayant nécessité trois transfusions.

A l'âge de 6 mois : examen normal.

N.B : suspicion chez ces deux jumelles d'un syndrome transfuseur-transfusé.

FAMILLE ROS... GHD/5674



Observation G₁₁

Couple DUL...

Dossier HD/5910

- Consultation : le 15.04.77

- Cas-index : Hélène, sexe F, née le 16.8.76 à NANTUA (01)

- Observation : accouchement par le siège - poids 2 kg 950 - à terme
méningocèle lombaire opérée à l'âge de 8 jours - suites simples;
aucune séquelle, ni hydrocéphalique, ni orthopédique, ni
sphinctérienne.

- Etude génétique :

- Fratrie : 3ème enfant d'un couple normal non apparenté
1 frère aîné, Ludovic, né le 3.4.73 - normal
1 soeur aînée, Agnès, née le 17.7.74 - normale

- Parents :

Ascendance paternelle

Père : ingénieur de 37 ans - caryotype normal 46, XY -
radiographie colonne lombo-sacrée normale - 5ème enfant d'une
fratrie de 8 - ses frères et soeurs sont tous normaux,
mais leur descendance n'est pas indemne :

- Xavier : N°3, a 3 enfants. Le 3ème est une fille encéphalopa-
the et présenterait une délétion chromosomique (?)

- Chantal : N°4 - a 3 enfants ; l'un d'entre eux, un garçon
présentait à la naissance, en 1967, un SBA dont il est décédé
à l'âge de 9 ans, en 1976, à l'hôpital FOCH.

- Yves : N°6 - a 3 enfants ; un garçon de 6 ans en bonne santé
1 fille mort-née malformée (?) une fille morte à 1 mois
malformée (?)

Ascendance maternelle

Mère : âgée de 30 ans, caryotype normal 46 XX asthmatique et
eczémateuse - pas d'antécédent familial notable.

- Commentaires :

SBA chez une fille - troisième enfant d'un couple normal non
apparenté - père : radiographie colonne lombo-sacrée normale
Mère : Radiographie non pratiquée. Constellation intra-familiale
d'anomalies chez des neveux et nièces du père.

- 1 SBA chez un neveu (fils d'une soeur) mort à 9 ans

- 1 nièce (fille d'un frère) encéphalopathe à la suite (d'après
la famille) d'une délétion chromosomique

- 2 nièces (filles d'un autre frère) mortes malformées (?)

1'une à la naissance, l'autre à 1 mois.

- Conclusion :

- Conclusion :

Information du couple au sujet des possibilités de l'amniocentèse avec dosage de l'AFP - indication raisonnable - femme non enceinte lors de la consultation - non revus.

Observation G₁₂

Couple LAF...

Dossier GHD/5706

- Consultation : le 19.11.76

- Cas-index : Marie Ange, sexe F, née le 13.9.76 à CHALON (71)

- Observation : première née, césarienne à terme pour présentation du siège, d'un couple non apparenté. Poids 3 kg 180 - myéloméningocèle lombo-sacrée ouverte. Hydrocéphalie - pieds bots - paraplégie complète - hospitalisée à l'hôpital Neurologique - pas d'intervention - Décès le 12.10.76 par ventriculite à pyocyanique type I.

vérification : SBA - hydrocéphalie - liquide ventriculaire purulent
Malformation d'Arnold-Chiari, pas d'autre anomalie viscérale.

- Etude génétique :

- Mère : âgée de 20 ans - caryotype normal 46,XX - radiographie de colonne lombo-sacrée normale. Opérée à 3 reprises dans l'enfance pour anus vulvaire. Une nièce maternelle a présenté des convulsions dans l'enfance. Une tante paternelle est sourde congénitale totale.

- Père : âgé de 24 ans ; radiographie colonne lombo-sacrée normale. Caryotype normal 46,XY - une soeur scoliotique mère de 3 enfants dont l'un a présenté des convulsions à l'âge de 18 mois.

- Commentaires : existence chez la mère et sa fille première née d'un processus dysraphique non identique, mais qui amène à réserver le pronostic génétique (observation classique de REID, J of Ped; 1976, 6, 992 : dysplasie anale héritée en dominance autosomique)

- Conclusion : le couple décide une nouvelle grossesse sans amniocentèse naissance en 1978 d'un enfant de sexe masculin normal.

Observation G₁₃

Couple CAR...-PIE...

Dossier GHD/6330

- Consultation : le 23.08.77
 - Cas-index : Vincent, sexe M, né le 14.09.76 à GRENOBLE (38)
 - Observation: 3ème enfant d'une famille de 3 enfants - l'ainée, une fille mort-née en 1973 : SBA. Le second, Olivier, âgé actuellement de 2 ans, est normal - Vincent présente une myéломéningocèle lombaire avec hydrocéphalie et malformation d'Arnold-Chiari. cure chirurgicale à Grenoble et valve de Holter - paraplégie complète et incontinence sphinctérienne totale. Deuxième intervention le 6.12.77 (à l'âge de 15 mois) pour exérèse totale de la poche de la méningocèle qui s'était refistulisée. Revu le 15.03.78 (18 mois) à Grenoble. Cicatrisation normale - la valve fonctionne bien - paraplégie complète et incontinence sphinctérienne.
 - Etude Génétique : 2ème SBA de la fratrie - parents cliniquement normaux - pas de caryotype - pas de radiographies - pas d'autres antécédents notable.
 - Commentaires : un frère et une soeur atteints de SBA - indication formelle d'amniocentèse avec dosage de l'AFP - non revus.
-

Observation G₁₄

Couple BON...

Dossier GHD/5793

- Consultation : le 28.01.77
- Cas-index : Marc, sexe M, né le 19.10.76 à LYON (69)
- Observation :
 - Antécédents obstétricaux : rétroversion utérine notée à 6 semaines de grossesse. Menace d'avortement avec métrorragies Injection de PROGESTERONE retard - vulvo-vaginite traitée.
 - Naissance à terme - 3 kg - 44 cm - PC : 34 cm - myéломéningocèle dorso-lombaire - abdomen proéminent - oreilles bas implantées Front très bas et fuyant - hernie inguino-scrotale droite Micro-pénis - anus très postérieur mais réflexe anal présent Membres inférieurs : à droite, motricité conservée, mais luxation tératologique de la hanche. A gauche, hanche normale, mais monoplégie flasque du membre inférieur.

Radiographie : héli-vertèbres dorsales en "puzzle", scoliose dorso-lombaire, cynostoses costales

(Crab-like syndrom des auteurs anglo-saxons)

- Suites : intervention le jour même - cure chirurgicale (cf Observation HN/ Page). L'apparition 4 semaines plus tard d'une hydrocéphalie évolutive impose la mise en place d'une valve.
- Etude génétique : 2ème enfant d'un couple normal non apparenté.
 - 1 frère aîné né en 1973 en bonne santé
 - 1 tante maternelle présentait une scoliose
 - père âgé de 33 ans - caryotype normal 46, XY
 - radiographie de la colonne lombo-sacrée normale
 - mère âgée de 29 ans - caryotype normal 46, XX - radiographie de la colonne lombo-sacrée : SBO de S₁
- Commentaires : Notochordodysraphie avec myéloméningocèle associée
On propose une amniocentèse dans l'occurrence d'une prochaine grossesse avec la réserve de l'existence d'une mutation transmise en récessivité autosomique associée au SBA (dysplasie spondylo-costale, crab-Like syndrom ou maladie de Jarcho et Levin) qui ne serait pas décelable par le dosage de l'AFP - s'il n'y avait pas de SBA associé.
- Suites : Nouvelle grossesse, amniocentèse le 13.01.78 - taux d'AFP normal - caryotype normal 46, XX.

Observation G₁₅

Couple PAT...

Dossier GHD/5792

- Consultation : le 28.01.77
- Cas-index : Yann, sexe M, né le 31.10.76, à CLERMONT FERRAND (63)
- Observation : ANAT - souffrance foetale - PN : 2 kg 950 - PC 34 cm
taille : 45 cm - myéloméningocèle ulcérée - béance anale, genu recurvatum - pieds bots.
Pas d'intervention - A l'âge de 1 mois, cyanose, pauses respiratoires - méningite à Streptocoque du groupe D et à colibacille.
Décès le 3.11.76 - pas de vérification
- Antécédents obstétricaux :
 - Mère : probablement atteinte d'ovarite scléro-kystique
 - le syndrome de Stein-Leventhal aurait été confirmé par coelioscopie à Clermont-Ferrand. Essais de traitement au CLOMID.

une Première grossesse s'est interrompue à 4 semaines (avortement spontané)

- Deuxième grossesse : Guy, né en 07.74 Normal

- troisième grossesse (sous Clomid) : Yann (SBA)

4.3.76 vers 4 semaines de grossesse, cure chirurgicale d'une hypertrophie mammaire bilatérale sous AG (FLUOTHANE 2%, PENTOTHAL 0,50 g) et curarisation IV (CELOCURINE 0,80 g). Suites simples CALCIPARINE pendant la période post-opératoire (11 jours)
Cystite au cours du 2ème trimestre de la grossesse - TOTAPEN pendant 10 jours.

Légère protéinurie en fin de grossesse.

- Etude génétique :

- parents non apparentés - cliniquement normaux - pas de notion d'énurésie.

- Père : 31 ans - radiographie : SBO de S_1 - caryotype normal 46, XY

- Mère : 29 ans - ovarite scléro-kystique probable - radiographie colonne lombaire normale. Caryotype normal : 46, XX

- Fratrie : 1 fausse-couche - 1 frère aîné normal de 2 ans 1/2

- ascendance paternelle : Père SBO de S_1 - Un frère cadet (III/17) et un cousin du 1er degré (III/16) présenteraient une luxation congénitale de la hanche.

- ascendance maternelle : - 4 cas de surdité bilatérale tardive transmise en dominance autosomique à pénétrance incomplète (II/3 - II/6 - IV/6 - IV/8)

- un neveu de la mère mort-né (IV/1)

- le sujet IV/6 atteint de surdité

présenterait une aplasie des muscles de la paroi abdominale avec anomalies urinaires (Syndrome de Prune-Belly ?)

- Commentaires : SBA chez un troisième geste, deuxième pare. Un frère aîné normal - SBO chez le père (S_1)

discussion du rôle tératogène possible d'une AG avec curarisation I.V. à la 4^e semaine alors que la patiente ne se savait pas enceinte. Le service de génétique de l'Hotel-Dieu alerté par lettre à cette époque par la soeur (médecin) de la patiente avait (après enquête auprès de pharmacologues) donné un avis non alarmant. Constellation intra-familiale de malformations et de génopathies (surdité dominante - luxation de la hanche syndrome de Prune Belly ?)

- Conclusion : indication formelle d'amniocentèse avec dosage de l'AFP en cas de nouvelle grossesse - information confirmée par écrit au couple parental - Pas denouvelles depuis Juin 1977.
-

Observation G₁₆

Couple SOH...

Dossier GHD/6055

- Consultation : le 28.06.77
 - Cas-index : Isabelle, sexe F, née le 5.4.77 à LYON
 - Observation : premier enfant d'un couple non apparenté - née à terme
Siège - forceps - volumineux SB dorso-lombaire de 12 cm de haut
avec kyste encéphaloïde - décès après quelques minutes -
poids : 3 kg 300
 - Antécédents obstétricaux : à 6 semaines de grossesse, état grippal
sans fièvre élevée. Femme deuxième geste : 1 avortement volontaire
en 1972 à 8 semaines de grossesse : aspiration sans curetage.
 - Etude génétique : - père : radiographie colonne lombo-sacrée normale
caryotype normal 46, XY - 2 tantes paternelles mariées sans
enfant. Un neveu (fils d'un frère de la grand-mère paternelle
du cas index) mort en bas âge de malformation cardiaque.
- Mère : radiographie colonne lombo-sacrée normale
caryotype normal 46,XX - pas d'antécédent notable.
 - Commentaires : indication d'amniocentèse avec dosage de l'AFP lors
d'une prochaine grossesse.
Nouvelle grossesse - DR le 21.8.78 - amniocentèse le 18.12.78
taux d'AFP normal - caryotype normal : 46, XY
-

Observation G₁₇

Couple SEV...

Dossier GHD/6846

- Consultation : le 1.09.78
- Cas-index : Stéphanie, sexe féminin, née le 15.12.77 à BOURG EN
BRESSE (01)
- Observation : née à terme - accouchement par le siège -

- myéломéningocèle opérée à l'âge de 1 jour. Décès au 6° Jour de complications infectieuses - autopsie (observation HN/32)
- Etude génétique : 2° enfant d'un couple non apparenté - 1 garçon aîné âgé de 3 ans normal. Aucun antécédent notable, ni dans la branche paternelle, ni dans la branche maternelle.
 - Commentaires : vus à l'occasion d'une 3ème grossesse désirée (D.R : 2.07.78) amniocentèse le 30.10.78 - caryotype 46, XY normal - taux d'AFP normal.
 - Conclusion : naissance de Sylvain le 10.4.79 - accouchement normal à terme - PN : 3 kg 800 - examen normal

Observation G₁₈

Couple BED...

Dossier GHD/5178

- Consultation : le 4.12.75*
- Cas-index : embryon obtenu en décembre 1975 par interruption dite "thérapeutique" à LYON (69) à la suite d'une varicelle contractée par la mère (contage à la 3ème semaine de grossesse, varicelle déclarée à la 5ème semaine)
Avortement chirurgical à la 7° semaine supposée de grossesse
A l'examen histo-pathologique : interruption de la plaque neurale sans inflammation ni nécrose. Coelosomie associée
(voir observation détaillée avec 2 schémas in The Lancet, 1977 P. 362, M. DESSEMOND et coll)
- Etude génétique : - mère : 2ème geste âgée de 24 ans - un enfant, Stéphane, âgé de 5 ans, normal
caryotype normal 46, XX - radiographie de la colonne lombo-sacrée SBO de S₁
- Père : âgé de 27 ans, caryotype normal 46, XY
radiographie de la colonne lombo-sacrée normale - aucun autre antécédent notable.
- Commentaires : l'aspect histo-pathologique de l'embryon est plus en faveur d'une dysplasie médullaire avec coelosomie que d'une infection virale tératogène - d'où l'indication d'amniocentèse avec dosage de l'AFP lors d'une prochaine grossesse.
- Conclusion : 3ème grossesse - DR le 6.7.79 - amniocentèse 46, XX dosage AFP normal, accouchée
- * consultation antérieure de quelques jours au 1.1.76 ; mais couple revu les années suivantes et nous incluerons cette observation dans notre étude en raison de son intérêt tout particulier

dosage AFP normal - accouchement prévu pour le 15.2.1980.

Observation G₁₉

Couple VER...

Dossier GHD/6002

- Consultation : le 3.06.77
- Cas-index : embryon de 3 mois en septembre 1976 - fausse-couche spontanée à CREST (26) A l'examen de l'embryon : SBA avec omphalocèle.
- Etude génétique : 2ème geste - première grossesse non désirée interrompue volontairement en novembre 1973
 - Père : âgé de 27 ans, normal - radiographie colonne lombo-sacrée normale - caryotype 46, XY normal
 - Mère : âgée de 23 ans - normale - radiographie colonne lombo-sacrée normale - caryotype 46, XX.Aucun autre antécédent notable.
- Commentaires : une amniocentèse avec dosage de l'AFP est conseillée lors d'une nouvelle grossesse.
- Conclusion : 3ème grossesse - DR le 5.11.78 - amniocentèse le 6.3.79 caryotype normal 46, XX - taux d'AFP normal naissance le 8.8.79 à l'hôpital de CREST, d'une fille, Delphine de 3 kg 420 - accouchement par césarienne.

Observation G₂₀

Couple REN...

Dossier GHD/6563

- Consultation : le 24.1.1978
- Cas-index : embryon expulsé en Mars 1977 à 10 semaines de grossesse à OYONNAX (01) - l'accouchement note l'existence d'un SBA
- Etude génétique : mère troisième geste : 1 fille, Aude, née en mars 1974, normale - 1 fausse-couche de 2 mois 1/2 en décembre 1976 (grossesse arrêtée) - 1 fausse-couche de 10 semaines avec SBA (cas-index). Enquête génétique négative - caryotypes du père et de la mère normaux : 46, XY et 46, XX.

Pas de radiographies de la colonne lombo-sacrée

- Mère : utérus fibromateux avec synéchies visibles à l'hystéroggraphie (antécédents : 2 curetages)

- Commentaires : on ne pose pas d'indication d'amniocentèse en cas de nouvelle grossesse - non revus.

Observation G₂₁

Couple BLA...

- Consultation : le 20.07.1976

- Cas-index : Jacques sujet de sexe masculin, marié, âgé de 32 ans (né le 7.05.1944 à QUIMPER (22)) présentant un S.B.A.

- Observation : on ne possède que peu de renseignement sur l'intervention chirurgicale qui aurait été pratiquée à l'âge de 2 ans à PARIS(?) A l'examen, cicatrice de la région L₅-S₁ d'aspect normal. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Mictions impérieuses. Disparition de la sensibilité thermo-algésique jusqu'à mi-cuisse des 2 côtés. Marche. Absence d'atrophie musculaire. Le membre inférieur droit est plus court de 4 cm (talonnette). Fait du ski et du judo.

Radiographie : S.B des dernières lombaires.

Aucun antécédent dans la famille de l'épouse.

- Commentaires : Une amniocentèse avec dosage de l'A.F.P est conseillée à titre systématique en cas de grossesse chez l'épouse.

- conclusion : Une amniocentèse a été pratiquée le 2.11.1977. Le 20.4.78 naissance à l'hôpital de QUIMPER d'une fille en bonne santé accouchement normal. L'enfant a marché à 16 mois.

\$

COMMENTAIRES : nous voulons souligner :

- La pluralité des types de cas-index : alors que la question posée par le couple au conseiller génétique est évidemment toujours la même : notre enfant (à concevoir ou déjà conçu et en cours de gestation) sera-t-il atteint de S.B.A (ou d'anencéphalie) ?

1° - le couple a déjà conçu un enfant S.B.A décédé : c'est le cas le plus fréquent : 11 demandes (la moitié des demandes)

2° - le couple a déjà conçu un enfant S.B.A opéré et vivant : 4 demandes.

(dans une observation G/13, les antécédents dans la même fratrie, comportent deux naissances de S.B.A - l'un mort, l'autre vivant)

Il apparaît (mais la série est trop courte pour l'affirmer) qu'un enfant mort est plus "motivant" qu'un enfant vivant. Il faut souligner aussi que sans doute, certains couples, ayant à s'occuper d'un S.B.A vivant avec des séquelles importantes ont décidé une fois pour toutes de ne plus avoir d'autres enfants, qu'ils soient ou non au courant des possibilités que leur offre l'amniocentèse. Ce fait, pourrait rendre compte du nombre de cas de la 2ème série (4 demandes) très inférieur aux cas de la 1° série (11 demandes).

3° - le couple est motivé par un ou plusieurs cas de SBA morts ou vivants observés chez des collatéraux plus ou moins proches apparentés :

3 cas chez une nièce paternelle ; 1 cas chez un oncle maternel
1 cas chez deux nièces de la mère.

4° - un des procréateurs éventuels est lui-même atteint de SBA opéré : et malgré cela apte à la procréation (?) : 1 cas. (G₂₁)

5° - Le couple est préoccupé par l'existence d'un SBO découvert par hasard chez l'un d'entre eux : 2 cas (chez le père)/ Cette demande de consultation dénote à la fois une excellente information antérieure du couple et un état d'anxiété exagérée (et non motivée) : 2 cas.

6° - enfin (cela est dû sans doute au développement progressif des études embryologiques systématiques suscitées par le CREM, notamment de la part du laboratoire d'embryologie de l'U.E.R de St ETIENNE)

3 cas index étaient des embryons expulsés, atteints de dysraphie nerveuse vérifiée anatomiquement.

- L'Efficacité du conseil génétique :

- amniocentèse au cours de la grossesse d'une femme enceinte consultant pour la première fois : 3 cas,
- amniocentèse pratiquée dans le cas d'une grossesse désirée et mûrement décidée après un premier conseil génétique donné alors que la femme n'était pas enceinte : 6 cas. L'intervalle de "motivation de la décision" a varié de 6 mois à 2 ans.

Neuf enfants normaux sont nés grâce à l'amniocentèse avec dosage de l'AFP. Une deuxième grossesse s'achèvera en février 1980 après un dosage de l'AFP normal dans le liquide amniotique.

- une indication a été refusée pour raisons religieuses (obser. KHA...) - le couple a été perdu de vue.
- aucun cas de dysraphie nerveuse ouverte n'ayant été décelé, aucun avortement n'a été décidé et toutes les grossesses ont suivi un cours normal. Aucun avortement n'a été provoqué par le geste du ponctionnement.

- Le manque d'ampleur de la série des consultants de conseil génétique (21 couples) en regard des cas recensés par l'I.E.G et en regard des cas opérés à l'H.N (cf le schéma des aires de recouvrement des 3 séries page 26)

- la première discordance est due au style non directif du recensement des malformés - le CREM et l'IEG enregistrent des cas mais ne se sont pas crus autorisés jusqu'à présent à contacter les couples frappés par la naissance d'un SBA ou d'une anencéphalie. En ECOSSE, ou dans les pays scandinaves le recensement est obligatoire, nominatif et l'amniocentèse automatiquement conseillée dans le cas d'une nouvelle grossesse (les couples peuvent refuser néanmoins l'amniocentèse).
- la seconde discordance est due au manque de coordination entre l'H.N et le service de génétique de l'H.D ; cette constatation est d'autant plus regrettable qu'une deuxième naissance de SBA est survenue dans un foyer dont le premier enfant avait déjà été traité à l'Hopital Neurologique.

Ces deux discordances sont améliorables par le développement plus étroit des liaisons entre consultation de génétique, services neuro-chirurgicaux, et laboratoires de recensement épidémiologique. Les trois cercles du schéma de la page 26, devraient évoluer vers une meilleure superposition.

Il est à noter enfin que le service d'Obstétrique de l'hôpital de la Croix-rousse a ponctionné et le laboratoire de biochimie de cet hôpital a dosé l'AFP dans le liquide amniotique d'une dizaine de patientes ne figurant pas dans nos séries (voir la thèse de FARA sous presse). Renseignements pris il s'agit de femmes venues directement à l'hôpital de la Croix-rousse et adressées de Clermont-Ferrand, Valence, Bourg, St Etienne, par des conseillers généticiens formés dans le service de génétique de l'Hotel-Dieu. Une femme était adressée par un gynécologue de Montpellier.

QUATRIEME PARTIE

PERSPECTIVES DE LA PREVENTION

Il est donc devenu théoriquement possible, sous la seule réserve qu'obstétriciens et couple parental acceptent d'un commun accord le principe et les conséquences éventuelles d'une amniocentèse, de prévenir avec sûreté la récurrence d'une deuxième dysraphie nerveuse non épidermée, au sein d'une fratrie déjà frappée par l'anomalie. Peut-on aller plus loin ? doit-on envisager, avec le perfectionnement des techniques de dépistage, la possibilité de l'éradication totale du S.B.A (et de l'anencéphalie) par un screening anténatal systématique révélant chez une femme sans antécédent particulier, un premier cas de dysraphie nerveuse ouverte ?

Nous ne connaissons personnellement pas encore d'observation où la masse d'un S.B lombaire a été en premier lieu découverte par l'échographiste ; cette découverte délicate demande généralement un temps d'examen plus long que celui d'une échographie courante pratiquée pour l'examen d'un fœtus autre qu'un "fœtus à risque de SBA élevé". Mais des omphalocèles par exemple ont été soupçonnés avant la 20ème semaine au cours d'échographies systématiques, avant tout autre alerte ayant entraîné une décision d'amniocentèse avec dosage d'AFP . Il est donc probable qu'en certains cas, et de moins en moins rarement, c'est l'échographiste qui diagnostiquera ou soupçonnera ce premier cas, que vérifiera ou infirmera l'amniocentèse.

4. 1. - LE DOSAGE DE L'AFP DANS LE SERUM MATERNEL.

Nous savons aujourd'hui qu'au ROYAUME UNI (où, comme nous l'avons signalé plus haut l'incidence des dysraphies nerveuses est nettement plus élevée que dans notre pays), on songe à mettre sur pied un vaste programme de screening anténatal par le dosage systématique de l'AFP dans le sérum maternel. En effet, la très grande majorité des nouveaux-nés frappés d'anencéphalie ou de SBA naissent sans antécédents familiaux. Ces cas "échappent" car il n'est évidemment pas possible de soumettre toutes les femmes enceintes à une amniocentèse. Donc, il fallait envisager la mise au point d'un screening anténatal indépendant de l'amniocentèse. Les mêmes auteurs anglo-saxons, notamment BROCK (199 - 200 - 201 - 202) et LEEK (216) ont démontré séparément en 1973 que lorsque le fœtus est porteur d'un défaut de fermeture du tube neural (DFTN) la concentration de l'AFP s'élève également dans le sérum maternel.

La mesure de l'AFP sérique constitue une méthode de dépistage destinée à reconnaître dans l'ensemble de la population des femmes enceintes les mères qui risquent de donner naissance à un enfant atteint de D.F.T.N.

Deux programmes d'essais en ECOSSE, celui d'EDIMBOURGH (BROCK et coll, 1979, Réf 201) et de GLASGOW (FERGUSON - SMITH et coll, 1978 réf 205) ont évalué le potentiel du dépistage dans le cadre des programmes anténataux classiques.

La précision et la spécificité du test seraient optimales entre 16 et 18 semaines complètes de gestation. D'où l'importance de préciser au mieux la date de la conception et pour ce faire, l'utilisation de l'échographie apparaît d'une grande utilité. La sensibilité actuelle du test est de l'ordre de 80 %, ce qui signifie que les futures mères doivent être prévenues qu'1/5ème des cas de DFTN échappent à ce contrôle.

La spécificité du test n'est pas absolue et il existe des cas de "faux-positifs" dont l'erreur est heureusement réparée par le dosage de l'AFP dans le liquide amniotique. L'avortement d'un fœtus sain est ainsi (théoriquement) évité.

Le taux des femmes qui ont accepté le test a été élevé dans les deux centres : A EDIMBOURGH, seules 10 femmes ont refusé le dépistage sérique parmi les 600 premières auxquelles il a été offert. Deux comités d'experts, l'un en ANGLETERRE, l'autre en ECOSSE, discutent la possibilité d'organiser des programmes nationaux et posent les conditions optimales et minimales accompagnant ces programmes. Une vive polémique s'est engagée à ce sujet depuis février 1978 dans les colonnes du journal The Lancet, à travers "les lettres à l'éditeur" J.H EDWARDS l'annonce ainsi dans le Times du 13 Janvier 1978 :

"Spina bifida presents many problems : the most tragic follow birth ; the most difficult precede it".

GORDON et coll de LONDRES (208) ont rapporté 102 amniocentèses décidées sur des taux d'A.F.P sérique élevés. 18 avortements ont été pratiqués - 15 D.F.T.N (dont 10 anencéphales, 4 S.B.A et 1 anencéphalie + SBA) 2 omphalocèles et une hydrocéphalie isolée ont été découverts. Mais l'amniocentèse a entraîné l'interruption accidentelle de trois grossesses normales.

La Société pour la Protection de l'"Unborn Child" a introduit une action en justice contre l'hôpital de NOTTINGHAM pour "meurtre illégal". The Lancet du 15.7.78 a publié une lettre de l'Evêque d'AUCKLAND, John DUNELM (203), dont la conclusion est la suivante :

" We believe that, before introducing a screening test, the appropriate health authority should give careful thought to the way in which potential antenatal patients can be informed of all the implications of what, at the outset, appears to be a simple blood-test".

La réponse des novateurs BROCK et GOSDEN (202), FERGUSON-SMITH et RATCLIFF (206) est claire :

actuellement, "L'A.F.P screening" ne peut être utilisé que dans les centres obstétricaux parfaitement équipés, disposant de médecins entraînés à l'amniocentèse, de très bons échographistes, et de généticiens aptes à donner un conseil et à l'expliquer aux couples.

Aux Sixièmes journées Européennes de conseil génétique à LA BAULE en septembre 1978, Madame S. GUIBAUD (211) a présenté un rapport sur "l'intérêt et les limites du dosage de l'alpha-foeto-protéine dans le diagnostic prénatal des malformations du système nerveux central"

L'auteur, après avoir rappelé l'évolution de la concentration de l'A.F.P dans les trois compartiments représentés respectivement par le foetus, le liquide amniotique et le sérum maternel, fait une analyse critique de la fiabilité du "système-test dans le dépistage des DFTN" et insiste sur le fait que le résultat du dosage d'AFP sérique doit toujours être interprété en fonction des antécédents familiaux, de l'échographie, du bilan hormonal de la souffrance foetale éventuelle, et bien entendu, en dernier ressort, du taux de l'AFP dans le liquide amniotique.

Connaissant les différents problèmes touchant l'A.F.P il est possible de proposer un schéma d'utilisation du système-test AFP.

1° Dans le cas d'un screening des DFTN

S'adressant à l'ensemble de la population des femmes enceintes, il convient de réaliser un dosage d'A.F.P dans le sérum maternel de préférence entre 16 et 18 semaines.

a - si le résultat est normal, et il l'est dans environ 96 % des cas, on peut conclure en principe à un foetus normal, unique, sachant que les lésions de type spina fermé rentrent également dans ce cadre.

b - si le résultat est anormal (concentration élevée), il faut avant toute chose procéder à un nouveau dosage sur un nouveau prélèvement

- dans environ 60 % des cas, le deuxième résultat s'avère normal, les investigations n'étant alors pas poursuivies.

- dans environ 35 à 40 % des cas, l'élévation se trouve confirmée il convient dans ce cas :

- de vérifier l'âge gestationnel qui peut avoir été sous-estimé. On procédera pour cela à un nouvel examen clinique et à une échographie. Cette dernière permet en outre de mettre en évidence une grossesse multiple, (mais il ne faut pas oublier qu'une grossesse multiple peut s'accompagner d'une malformation foetale).

- d'éliminer une atteinte de l'unité foeto-placentaire dont peuvent témoigner des saignements répétés ou une chute de l'oestriol.

- d'éliminer enfin une cause maternelle même exceptionnelle, de type hépatome.

Si aucune cause d'élévation parmi celles qui viennent d'être évoquées n'est retenue, il reste à rechercher si à l'élévation de l'A.F.P constatée dans le S.M correspond une élévation dans le L.A., ce qui implique la réalisation d'une amniocentèse. A ce stade on rejoint donc l'utilisation du système-test tel qu'il est appliqué dans les cas où la patiente présente des antécédents de DFTN et où l'on veut procéder à un diagnostic anténatal.

2° Dans le cas précis d'un diagnostic anténatal,

s'adressant à une patiente donnée, la mesure de l'A.F.P du LA conduit à deux situations possibles.

a - l'A.F.P du LA est normal :

On peut alors considérer que le foetus est normal. On s'assurera également de la négativité des macrophages à adhésion rapide s'il existait des antécédents de DFTN.

b - L'A.F.P du LA est augmentée

En l'absence d'érythrocytes foetaux l'augmentation de l'A.F.P est alors à rapporter à une malformation probable : DFTN s'il existe des antécédents ou une autre malformation parmi celles pouvant s'accompagner d'une élévation de l'A.F.P.

Dans le cas particulier où il y a antécédent de DFTN et où l'échographie a montré qu'il s'agissait d'une grossesse gémellaire avec 2 poches, le dosage de l'A.F.P doit être pratiqué sur le liquide ponctionné séparément au niveau de chacune des poches (12). Cependant il faut savoir que l'A.F.P peut éventuellement diffuser d'une poche à l'autre et que l'on risque de trouver un résultat anormal dans les 2 prélèvements alors qu'un seul foetus risque d'être atteint.

4. 2. LE RAPPORT COUT-BENEFICE DU DEPISTAGE ANTENATAL SERIQUE DES DFTN

Deux auteurs ont à ce jour tenté sur ce point une approche :

- LUET dans sa thèse de 1978 soutenue à CAEN (loc. cit.)
- LAYDE et coll à Atlanta, ETATS UNIS, en 1979 (215)

4.2.1. Le Rapport coût-bénéfice selon l'auteur français.

L'auteur estime l'incidence des DFTN dans sa région (CALVADOS) à 12 pour 10 000 naissances annuelles (dont 7 anencéphales et 3 SBA) Il évalue le "coût" pour la société d'un SBA parvenant à l'âge adulte à 444 000 F. Pour les 3 SBA évités par un dosage systématique de l'AFP dans le sérum maternel, la somme globale "économisée" est de 1 332 000 F. Il évalue le coût du dépistage à 944 000 F pour 10 000 tests. (y compris les examens complémentaires entraînés par la découverte d'un test positif). Soit 94,4 F le test systématique avec ses conséquences.

4.2.2. Le Rapport Coût - bénéfice selon l'auteur américain.

L'auteur a fait un calcul à propos d'un dépistage systématique qui porterait sur 100 000 naissances. Le prix de revient du programme

total serait d'un peu plus de 2 millions de dollars, c'est-à-dire 20 dollars par femme "screenée", soit un peu moins de 100 F par test, Les estimations des 2 auteurs sont donc très convergentes en ce qui concerne le prix de revient moyen du test.

Aux U.S.A le "prix de revient" estimé d'un enfant avec S.B.A est de 68 578 dollars (auxquels l'auteur ajoute le bénéfice moyen qu'un enfant normal ayant "remplacé" l'enfant SBA apporte à la société c'est-à-dire 13 824). Au total, les 59 S.B.A attendus et supprimés (au sein des 100 000 naissances) entraîneraient un bénéfice excédant plus de deux fois le coût total de la maladie en l'absence d'un dépistage sérique anténatal.

4.3. ASPECTS PSYCHOLOGIQUES - ETHIQUE - CONCLUSIONS PERSONNELLES :

La naissance d'un enfant atteint de spina bifida cause des effets comparables à ceux d'une bombe à retardement : les parents comme l'équipe soignante, sont confrontés à une situation impliquant une prise de décision urgente, alors que le pronostic de l'affection ne peut pratiquement jamais être établi dès la naissance.

LA DECISION D'INTERVENTION OU DE NON INTERVENTION ?

1 - la décision d'indication opératoire :

L'indication opératoire est à ce titre le premier acte décisif impliquant dans sa responsabilité et ses conséquences, l'agrément des parents, l'état clinique de l'enfant et la conscience de l'imprévisibilité de l'évolution.

2 - L'agrément des parents : choqués affectivement, dépassés par une pathologie qui n'apporte pas d'emblée un parallélisme quelconque entre la séméiologie initiale et le futur somatique et psychique de l'enfant, ils sont influencés sans nul doute par les conseils de l'accoucheur, du pédiatre et du neurochirurgien.

3 - L'état clinique de l'enfant :

A l'heure actuelle, la majorité des chirurgiens préconise une intervention en urgence dans tous les cas, à l'exception de tableaux de polymalformation avec, outre le SBA, une hydrocéphalie néo-natale des pieds bots, des hanches luxées, une cyphoscoliose...

En effet, après une longue période où l'abstention était de règle (NOVE-JOSSERAND et G. LAURENCE, dans les années 50 : "laissez donc ces pauvres enfants mourir, ne cherchez pas à les faire vivre pour quelques mois, quelques années peut-être, et à en faire des idiots et des infirmes à la charge de leur famille et de la société". LEVEUF disait aussi : "j'ai toujours lu dans les yeux de la mère le reproche muet d'avoir prolongé la vie d'un tel enfant". Mais il est apparu que ceux des enfants qui survivaient malgré l'abstention, et ils étaient nombreux, présentaient ultérieurement un handicap physique et psychique plus important que les enfants opérés.

Il est certain que l'intervention en urgence augmente les chances de survie de futurs infirmes, mais améliore sensiblement leurs séquelles. Nous pensons donc qu'il est dangereux de s'abstenir, mais qu'en cas de suites opératoires difficiles, et en particulier en cas de méningite, les efforts de réanimation et de traitement ne doivent pas être poursuivis de manière intempestive.

4 - La conscience de l'imprévisibilité de l'évolution :

Des mouvements spontanés des membres inférieurs peuvent induire de faux espoirs, comme à l'inverse une paraplégie peut partiellement régresser. De même, la présence d'une hydrocéphalie n'implique pas obligatoirement une débilité pour l'avenir : bien traitée, l'hydrocéphalie peut rester sans conséquence sur l'état mental du sujet.

LES SUITES -

L'avenir du S.B.A, même opéré, connaît dans la majorité des cas, les mêmes douloureux problèmes :

- infirmité motrice, et ses implications de manque d'autonomie de rééducation...

- incontinence sphinctérienne, et les conséquences sur la vie sociale qu'elle va entraîner,

- handicap intellectuel à un degré variable.

Tous ces éléments font que toute la vie de la famille est influencée par l'état du malade. Ce fait peut être à l'extrême très néfaste, car le malformé devient le pôle d'attraction de la famille, au détriment de ses frères et soeurs éventuels. Certes l'attachement à l'enfant entraîne le couple parental à un non regret, exprimé parfois, de ne pas avoir interrompu la grossesse même s'ils avaient pu être durant celle-ci conscients du trouble à venir. L'investissement douloureux affectif est trop grand pour justifier un critère d'objectivité à ce non regret.

L'AMNIOCENTESE -

Nous sommes donc convaincue qu'il ne peut exister de décision objective de la part des parents que si, après les avoir informés sur l'avenir de cette malformation, le généticien leur donne, avec l'amniocentèse, la possibilité de choisir en fonction de leurs convictions personnelles. Nous pensons que l'amniocentèse doit leur être désormais exposée et proposée. A qui doit-on donner cette information ?

- au couple dont l'un des membres est lui-même atteint de SBA (dans le cas où le conjoint est atteint, une I.A.D peut être suggérée pour la conjointe).

- les indications doivent être élargies à tous les couples inquiets :
soit à cause d'un S.B.O chez l'un des deux - soit à cause d'un S.B.A dans les collatéraux ou ascendants plus lointains.

Nous pensons que dans ce cas, la demande doit émaner du couple lui-même. S'il insiste on ne peut refuser l'aide de cette technique. Il sera bien évidemment important, lorsqu'on aura exposé au couple l'intérêt de l'amniocentèse, de lui parler des risques d'avortement inhérents à l'examen lui-même : les derniers chiffres rapportés dans la thèse de FARA (LYON 1979 - à paraître) font état de 10 avortements dans la semaine suivant l'amniocentèse sur 568 ponctions pratiquées, ce qui donne un risque de 1,7 % ; ce chiffre est à communiquer aux parents, le chiffre du risque de récurrence de la malformation leur étant communiqué à partir de l'annexe I.

C'est alors à eux de décider, puisqu'ils disposent ainsi des éléments nécessaires pour le faire. Quant aux espoirs de prévention systématique des N.T.D ils sont encore uniquement des espoirs, et se heurtent à des obstacles variés (224 bis - 224 ter). Si les "vraies" grossesses à risque -que nous avons bien délimitées- bénéficieraient toutes désormais d'une amniocentèse avec dosage de l'AFP, grâce à une meilleure collaboration entre accoucheurs, neurochirurgiens et généticiens, le bilan d'une telle étude, comme de toutes celles qui ont été menées dans le monde occidental à ce sujet, serait positif.

\$

CONCLUSIONS

Le spina bifida aperta lombaire, source fréquente de mortalité infantile ou de séquelles intellectuelles, motrices, sphinctériennes et osseuses graves, a été étudié à l'origine du travail sur trois années (1976-1977-1978) dans trois optiques différentes :

1°) 62 observations enregistrées au Centre Régional d'Etudes des Malformations (C.R.E.M.) (Rhône-Alpes) intégré depuis 1978 dans l'Institut Européen des Génomutations.

2°) 51 observations d'enfants hospitalisés dans les services de Neuro-chirurgie de l'Hôpital Neurologique de Lyon, pendant la même période.

3°) 21 dossiers de demandes de conseil génétique recueillies dans le service de Génétique de l'Hôtel-Dieu.

L'ensemble des observations étudiées n'est pas égal au total des 3 séries, car il existe un certain nombre de cas observés au sein de 2 ou 3 de ces structures.

L'embryologie normale de la moëlle épinière et de la colonne vertébrale est connue depuis longtemps, nous l'avons rappelée et iconographiée par des schémas classiques.

Les processus embryologiques déviés appartenant au même phénomène général de la dysraphie ont été décrits (spina bifida occulta, sinus pilonidal, fistule dermique communicante, méningocele, myéloméningocele).

Dans les troubles plus précoces (3ème semaine et début de la 4ème semaine) des troubles plus profonds peuvent être associés au S.B.A. :

- hémi-vertèbres,
- syndrome de Jarcho-Lévin,
- diastématomyélie,
- fistule neurentérique
- anomalie du pôle céphalique (fréquence de l'anencéphalie au sein d'une même fratrie).

Par ailleurs, le S.B.A. peut n'être qu'un élément au sein de dysplasies intéressant la région occipito-cervicale (Klippel-Feil, Arnold-Chiari) ou être associé à des anomalies du pôle caudal (tératome, chordome, agénésie sacro-coccygienne). Plus rarement (anomalies au-delà du 28ème jour de l'embryogenèse) une neurocrestopathie (ex-phacomatose) peut être impliquée dans le processus anormal.

Les références proposant des étiologies sont très nombreuses, les facteurs environnementaux les plus divers ont été incriminés, notamment les agents médicamenteux, les facteurs alimentaires, les facteurs saisonniers ou* séculaires.

Les facteurs génétiques, bien qu'exceptionnellement de type mendélien, sont plus convaincants (variations ethniques, étude des fratries, examen clinique et para-clinique des parents). L'hérédité polygénique est probable. Les données épidémiologiques recueillies par le CREM et l'IEG confirment la stabilité de l'incidence de la malformation, quels que soient le sexe, la région géographique, les facteurs d'environnement, la saison ou l'année. L'ensemble de ces données autorise la présentation d'une conception pathogénique uniciste: la dysraphie nerveuse, suggérée par la phylogénie, l'histopathologie, la tératogenèse, l'épidémiologie et la génétique (humaine et animale) est un des exemples, au milieu d'autres, des malformations congénitales "obligées", "incompressibles", "naturelles" qui frappent toutes les espèces vertébrées, à la suite de processus identiques et relativement indépendants de l'environnement (théorie des paléogènes).

*variations

- Le travail ne concerne pas l'étude approfondie des aspects cliniques, évolutif et thérapeutiques du S.B.A.

Néanmoins, la série des cas hospitalisés pendant les 3 années 1976-77-78 à l'hôpital Neurologique a été revue sur dossiers. Les données générales sont conformes à toutes les statistiques relevées dans la littérature internationale.

- Les dossiers recueillis en 3 ans (76-77-78) dans le service de Génétique de l'Hôtel de Lyon, au nombre de 21, correspondent à des demandes de consultation différemment motivées (S.B.O. connu chez l'un des futurs procréateurs, naissance antérieure d'un SBA dans la fratrie, découverte d'un SBA avorté, demande de conseil de la part d'un sujet adulte lui-même atteint de SBA).

Les conclusions sont claires :

- le pronostic génétique a été transformé par l'amniocentèse avec dosage de l'AFP à la 16ème semaine de la grossesse chez les femmes ayant antérieurement accouché d'un enfant atteint d'un SBA ou d'une anencéphalie.

Le conseil génétique a permis la naissance de 9 enfants normaux, au sein de 9 foyers qui avaient affirmé leur volonté de ne plus procréer après la naissance de l'enfant malformé.

Nous avons rappelé les techniques actuelles de l'échographie, du dosage de l'AFP dans le liquide amniotique.

Ces techniques rendent compte à elles seules des conséquences "natalistes" de la consultation de génétique dans cette optique modernisée et indispensable actuellement.

L'expérience anglo-saxonne (incidence très élevée des dysraphies nerveuses et particulièrement des SBA dans les régions occidentales du Royaume Uni) nous a amenés à exposer les méthodes récentes préconisées outre-Manche pour l'éradication non seulement du "second" SBA (ou anencéphalie) dans la même fratrie, mais aussi du "premier" par la pratique systématique du dosage de l'AFP dans le sérum maternel entre la 16ème et la 18ème semaine de gestation.

Les études concernant le rapport coût-bénéfice, encore peu nombreuses, sont exposées.

Dans une optique strictement économique, la pratique de ce test anténatal systématique serait probante (encore que la fiabilité de la technique ne soit pas totalement assurée).

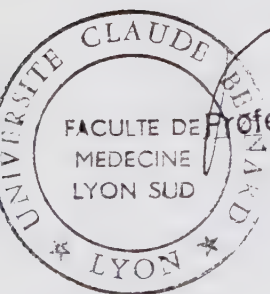
Notre conclusion personnelle est en ce domaine "attentiste" mais nous pensons que tous les éléments contenus dans notre travail peuvent servir de base de discussion dans le cas où de telles méthodes seraient appliquées dans notre pays, notamment dans les régions (Ouest de la France) où les défauts de fermeture du tube neural (DFTN) paraissent présenter une incidence notablement plus élevée que dans la population française envisagée dans son ensemble.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Pr Lapras -



Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud



Professeur J. NORMAND.

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le

8 NOV. 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



TABLEAU IV. — Risques de récurrence pour l'anencéphalie et le spina-bifida dans les régions à faible fréquence en France.
Fréquence (%): Globale 0,07, Masc. 0,06, Fém. 0,07, Héritabilité 0,64

Parent atteint dans la famille	Parents							
	Aucun atteint		Père atteint		Mère atteinte		Tous deux atteints	
	PAT	MAT	PAT	MAT	PAT	MAT	PAT	MAT
Aucun germain	0,1							
1 germain non atteint	0,1		1,4		1,4		13,1	
			1,4		1,3		12,2	
1 frère atteint	1,4		5,2		5,2		19,3	
1 sœur atteinte	1,4		5,1		5,1		19,1	
1 SA + 1 GN	1,3		4,9		4,8		17,9	
2 frères atteints	5,0		10,3		10,2		24,5	
1 F + 1 SA	4,9		10,1		10,0		24,4	
2 SA	4,8		10,0		9,9		24,2	
2 SA + 1 GN	4,6		9,4		9,3		22,9	
1 parent du 2nd degré atteint	0,4	0,4	2,1	4,9	4,8	2,0	17,2	17,2
1 F + 1 2nd A	3,0	2,9	6,3	10,7	10,6	6,2	23,1	23,2
1 S + 1 2nd A	2,9	2,9	6,2	10,6	10,4	6,1	22,9	23,0
1 S + 1 2nd A + 1 GN	2,7	2,7	5,9	9,9	9,8	5,8	21,5	21,6
2 G + 1 2nd A	7,3	7,2	11,3	16,5	16,3	11,2	27,6	27,7
2 G + 1 2nd A + 1 GN	6,9	6,8	10,6	15,4	15,2	10,5	26,1	26,2
1 parent du 3me degré atteint	0,2	0,2	1,8	2,8	2,7	1,8	15,5	15,5
1 F + 1 3me A	2,2	2,1	5,9	7,7	7,6	5,8	21,6	21,6
1 S + 1 3me A	2,1	2,1	5,8	7,6	7,5	5,7	21,4	21,4
1 F + 1 2nd PAT + 1 3me A	3,8	4,4	6,9	9,3	13,7	11,9	25,0	25,7
1 F + 1 2nd MAT + 1 3me A	4,4	3,8	12,0	13,9	9,2	6,8	25,8	25,1
1 S + 1 2nd PAT + 1 3me A	3,7	4,3	6,8	9,2	13,6	11,8	24,8	25,6
1 S + 1 2nd MAT + 1 3me A	4,3	3,7	11,9	13,7	9,1	6,7	25,6	24,9
1 S + 1 3me A + 1 GN	2,0	2,0	5,5	7,2	7,1	5,4	20,1	20,1
2 G + 1 3me A	6,1	6,1	10,8	13,3	13,2	10,7	26,3	26,4
2 G + 1 3me A + 1 GN	5,8	5,8	10,2	12,4	12,3	10,1	24,9	24,9
2 G + 1 2nd PAT + 1 3me A + 1 GN ..	8,0	8,8	11,2	14,0	18,3	16,6	27,8	28,5
2 G + 1 2nd MAT + 1 3me A + 1 GN ..	8,8	8,0	16,7	18,5	13,9	11,1	28,5	27,9

Symbole : F = frère, S = sœur, G = germain, A = atteint, N = non atteint, PAT = paternel, MAT = maternel, 2nd = parent du second degré, 3me = parent du troisième degré.

TABLEAU III. — Risques de récurrence pour l'anencéphalie et le spina-bifida dans les régions à forte fréquence en France (%).
Fréquence (%): Globale 0,20, Masc. 0,18, Fém. 0,22, Héritabilité 0,64.

Parent atteint dans la famille	Parents							
	Aucun atteint		Père atteint		Mère atteinte		Tous deux atteints	
	PAT	MAT	PAT	MAT	PAT	MAT	PAT	MAT
Aucun germain	0,2		2,6		2,4		17,0	
1 germain non atteint	0,2		2,4		2,3		15,6	
1 frère atteint	2,4		7,7		7,5		23,6	
1 sœur atteinte	2,2		7,5		7,3		23,3	
1 SA + 1 GN	2,1		7,0		6,8		21,6	
2 frères atteints	6,9		13,8		13,6		29,5	
1 F + 1 SA	6,7		13,7		13,5		29,1	
2 SA	6,6		13,7		13,5		28,7	
2 SA + 1 GN	6,2		12,7		12,5		26,8	
1 parent du 2nd degré atteint	0,8	0,8	3,6	7,1	6,9	3,5	21,6	21,7
1 F + 1 2nd A	4,4	4,4	9,3	13,9	13,6	9,1	28,0	28,1
1 S + 1 2nd A	4,2	4,2	9,2	13,9	13,6	9,0	27,6	27,7
1 S + 1 2nd A + 1 GN	4,0	4,0	8,5	12,8	12,5	8,4	25,6	25,7
2 G + 1 2nd A	9,7	9,7	15,7	20,7	20,4	15,6	33,0	33,1
2 G + 1 2nd A + 1 GN	9,1	9,0	14,5	19,1	18,9	14,4	30,9	31,1
1 parent du 3me degré atteint	0,4	0,4	3,1	4,5	4,3	3,0	19,5	19,4
1 F + 1 3me A	3,4	3,4	8,5	10,7	10,4	8,3	26,0	26,0
1 S + 1 3me A	3,2	3,2	8,4	10,6	10,4	8,2	25,6	25,7
1 F + 1 2nd PAT + 1 3me A	5,5	6,2	10,0	12,9	17,0	15,2	30,0	30,6
1 F + 1 2nd MAT + 1 3me A	6,2	5,5	15,4	17,3	12,7	9,9	30,7	30,2
1 S + 1 2nd PAT + 1 3me A	5,3	6,0	10,0	12,8	16,9	15,1	29,6	30,2
1 S + 1 2nd MAT + 1 3me A	6,0	5,3	15,4	17,2	12,6	9,8	30,3	29,8
1 S + 1 3me A + 1 GN	3,0	3,0	7,8	9,8	9,6	7,7	23,8	23,8
2 G + 1 3me A	8,3	8,2	14,8	17,4	17,2	14,7	31,3	31,4
2 G + 1 3me A + 1 GN	7,7	7,7	13,7	16,1	15,8	13,6	29,3	29,3
2 G + 1 2nd PAT + 1 3me A + 1 GN ..	10,4	11,3	15,3	18,3	21,9	20,4	32,6	33,2
2 G + 1 2nd MAT + 1 3me A + 1 GN ..	11,3	10,4	20,6	22,2	18,1	15,2	33,3	32,9

Symbole : F = frère, S = sœur, G = germain, A = atteint, N = non atteint, PAT = paternel, MAT = maternel, 2nd = parent du second degré, 3me = parent du troisième degré.

ANNEXE 1 :

Emprunté à : BONAITI-PELLIE et Coll.-Arch. Fr Péd. 1976, 33, 973-986

- ANNEXE 2 -

Lettre aux Parents : Modèle proposé.

Madame, Monsieur,

Votre enfant vient de naître, il est atteint d'une malformation de la colonne vertébrale appelée Spina Bifida, ce qui motive son hospitalisation. Or, nous avons observé, en étudiant les familles d'un grand nombre d'enfants atteints de spina bifida que, dans quelques cas, la malformation peut réapparaître chez un frère ou une soeur.

C'est pourquoi, il est important de vous informer qu'en cas de nouvelle grossesse, il existe actuellement un moyen de dépistage des anomalies de ce type en début de grossesse par l'examen de la future mère à l'échographie et par une ponction du liquide de l'oeuf.

Pour obtenir plus de renseignements sur les précautions à prendre à ce moment, il serait très utile que vous preniez rendez-vous auprès de la consultation de conseil génétique la plus proche :

- LYON : HOTEL-DIEU - Pr J.M. ROBERT - 1 Place de l'hôpital
Tel (78) 42.70.80 69002 LYON
HOPITAL DEBROUSSE - Pr Ag. P. GUIBAUD - 29 Rue Soeur
Bouvier 69005 LYON - Tel (78) 25.16.65
- STE ETIENNE : Dr LAURAS - Service de pédiatrie du Pr FREYCON
Tel (77) 57.34.24
Centre hospitalier régional - Boulevard Pasteur
42023 ST ETIENNE CEDEX
- DIJON : Dr NIVELON - centre de génétique
Hôpital d'enfants du bocage - Boulevard Delattre de
Tassigny
21000 DIJON tel : (80) 66.81.23
- CLERMONT-FERRAND : Dr MALPUECH
Clinique médicale infantile - HOTEL DIEU
63400 CLERMONT FERRAND - Tel (73)93.27.03 P. 435
- GRENOBLE : Pr BEAUDOING - médecin chef du service de pédiatrie
Pav. E. - centre hospitalier régional et universitaire
La Tronche
B.P 217 X
38 043 GRENOBLE CEDEX Tel (76) 42.81.21

- MARSEILLE : Pr F. GIRAUD - centre hospitalier La Timone
13385 MARSEILLE CEDEX 4
Tel (91) 49.33.14.

Restant à votre entière disposition pour tous renseignements
complémentaires que vous jugeriez utile,

je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de mes
sentiments les meilleurs.

Docteur X....
Service du Professeur.....
Hôpital Neurologique

I - DONNEES FONDAMENTALES

A) Embryologie normale

- 1 - CZYBA J.C., GIROD C, LAURENT J.L.
Embryologie humaine, la fécondation, le premier mois du développement de l'oeuf.
SIMEP Edit. Villeurbanne, 1971.
- 2 - POIRIER J, COHEN I, BAUDET J.
Embryologie humaine
Maloine S.A. Edit, Paris, 1973.
- 3 - TUCHMANN-DUPLESSIS H, DAVID G, HAEGEL P.
Embryologie.
Travaux pratiques et enseignement dirigé.
Tome 1 et 3.
Masson Editeurs, Paris 1965.

B) Données histo-pathologiques

- 4 - BENSACHEL H et BOUREAU
Les tumeurs sacro-coccygiennes.
Med. Infant., 1969, 9, 729-733.
- 5 - BONNE B.
Le syndrome de Jarcho-Levin ou dysostose spondylocostale.
A propos de 3 observations.
Thèse Lyon 1976, ACEML Edit.
- 6 - BONNET R.
Les réductions numériques vertébrales lombo-sacro-coccygiennes et dysplasies associées ; à propos de deux formes familiales.
Thèse Lyon 1971, ACEML Edit.
- 7 - BREMER J.L.
Congenital anomalies of the viscera.
Harward University Press, Cambridge, 1957.
- 8 - CAMERON A.H.
Arnold-Chiari and other neuro-anatomical malformations associated with spina bifida.
J. Path. Bact. 1957, 73, 195-211.
- 9 - CARRIER H.
Le syndrome d'Arnold-Chiari et les malformations de Chiari dans le cadre de l'hydracéphalie.
(Etude anatomo-pathologique).
Lyon Med. 1969, 223, 355-390.

- 10 - CARTON F.X., DERAMOND H, DENOEUX J.P., GONTIER M.F., RISBOURG B,
PIUSSAN C.
La maladie de Recklinghausen.
Med. Inf. 1977, 84, 247-270
- 11 - COHN C, BAY-NIELSEN E
Hereditary defect of the sacrum and coccyx with anterior sacral
meningocele.
Acta Paed. Scand. 1969, 58, 268.
- 12 - DEGOS R, LEPINE J, GARNIER G, LESSARD R.
Queue faunesque avec spina bifida.
Sc. Fr. Dermat. Syph. 15 mai 1964.
- 13 - DUHAMEL B, HAEGEL P, PAGES R.
Morphogénèse pathologique des monstruosités aux malformations.
Masson et Cie Edit., Paris 1966.
- 14 - EMERY J.L., LENDON R.G.
Lipomas of the Cauda equina and other fatty tumours related to neuro-
spinal dysraphism.
Develop. Med. Child. Neurol., suppl. 20, 1969, 62-70.
- 15 - GIROUD A, SALET J, PERNET-ROBET J
L'appendice caudal du nouveau-né.
Arch. fr. ped. 1965, 22, 887.
- 16 - GRASSIN R.
Contribution à l'étude des agénésies sacro-coccygiennes.
Thèse n° 834, Paris 1962.
- 17 - HENDRICK H.B., HOFFMAN H.J., HUMPHREYS R.P.
Tethered cord syndrom (in Myelomeningocele, edited by R.C. Mc LAURIN)
Academic Press, inc (London), 1977, 369-376.
- 18 - HEYER R, MARKAKIS E, WINKELMULLER W.
Über die Bedeutung der Frühdiagnose des fehlenden Rückenmarkscensus
Mschr. Kinderheilk, 1977, 125, 74-81
- 19 - HOFFMAN H.J.
Manifestations and management of Arnold-Chiari malformation in patients
with myelomeningocele.
Child'Brain, 1975, 1, 255-259.
- 20 - HOLMES G.L., SHARON TRADER, PANOS IGNATIADIS
Intraspinal enterogenous cysts'.
Am.J. Dis. Child. 132, 906-908.

- 21 - VAN HOYTEMA G.J., VAN DEN BERG R.
Embryological studies of the posterior fossa in connection with Arnold-Chiari malformation.
Develop. Med. Child. Neurol. Supp. 11, 1966, 61-76.
- 22 - JAMES C.M., LASSMAN L.P.
A critical survey of 24 cases submitted to laminectomy.
Arch. Dis. Childh. 1964, 39, 125-130.
- 23 - JAMES C.C.M., LASSMAN L.P.
Spinal dysraphism - spina bifida occulta.
New York, Appleton Century crofts, 1972.
- 24 - KISSEL P, DUREUX J.B., SCHMITT J.
Qu'appelle-t-on phacomatoses ?
Rev. Prat. 1970, 28, 4353-4362.
- 25 - LEBOUCHARD R, DENIS J.P., BUNER P, GRASSIN P,
Agénésie sacro-coccygienne.
J. Radiol. Electrol., 1963, 44, 373.
- 26 - LYNN A.M., STUNTZ J.T., BYRON H.W.
Pneumocephalus : an unusual presentation of a persistent neurenteric fistula.
J. Ped. 1978 :93, 5 818- 820.
- 27 - MALAFOSSE M
Le sinus pilonidal.
Rev. Prat. 1978, 28, 359-361.
- 28 - NIX W.L., STEVBER C.P., HAWKINS E.P., STENBACK W.A., POKORNY W.J.,
FERNBACH D.J.
Sacrococcygeal chordoma in a neonate with multiple anomalies.
J. Ped., 1978, 93, 6, 995-997.
- 29 - RIGNAULT D, BRILLAC J, PAILLER J.L.
Traitement des fistules pilonidales sacro-coccygiennes par phénolisation.
Nouvelle Presse Med. 1976, 5, 1423-1429.
- 30 - ROBERT J.M., PERNOD J, BONNET R.
L'agénésie sacro-coccygienne familiale. A propos de 6 cas dans deux familles.
J. Genet. hum. 1974, 22, 45-60.
- 31 - SCHUT L., PIZZI F.J., BRUCE D.A.
Occult spinal dysraphism (in Myelomeningocele, edited by R.L. Mc LAURIN.)
Academic Press, inc (London), 1977, 349-368.

- 32 - SERIEYE J.
La malformation de Chiari.
Etude clinique et traitement chirurgical (à propos de 76 cas).
Thèse Lyon, 1976, ACEML, edit.
- 33 - SERRATRICE G., ROUX H, ACQUAVIVA P.
Le syndrome de Klippel-Feil et ses manifestations nerveuses.
Progrès Med. 1965, 15, 603-610.
- 34 - THIEFFRY S., LEPINTRE J, MASSELIN S, FAURE C.
Fistules dermiques congénitales communiquant avec le système nerveux cérébral.
Ann. Ped. 1958, 198-206.
- 35 - TOURAINE A.
L'hérédité en médecine.
Masson, édition, Paris 1955.
- 36 - TRIDON P.
Les dysraphies de l'axe nerveux et de ses enveloppes.
Doin, Paris, 1959.
- 37 - TROUILLAS P.
Les histodysplasies ou malformations tissulaires.
Rev. Prat., 1974, 24, 3463-3479.
- 38 - WILLIS R.A.
The borderland of embryology and pathology.
London, Butterworth edit., 1958.

C) Données étiologiques : Incidence - a) facteurs d'environnement

- 39 - ADELOYE A.
The pattern and problems of spina-bifida cystica at Ibadan, Nigeria.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 25, 1971, 15-18.
- 40 - BEAL S.
The occurrence of spina bifida cystica in South Australia.
Med. J. Aust., 1967, 54, 597-598.
- 41 - CARTER C.O., DAVID P.A., LAURENCE K.M.
A family study of major central nervous system malformations in South Wales.
J. Med. Gent., 1968, 5, 81-106.
- 42 - CARTER C.O., EVANS K.
Spina bifida and anencephalus in greater London.
J. Med. Genet., 1973, 10, 209-220.
- 43 - CARTER C.O.
Clues to the aetiology of neural tube malformations
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. n° 32, 1974, 3 - 15.

- 44 - CHANCE P.F., SMITH D.N.
Hyperthermia and meningomyelocele and anencephaly.
Lancet 1978, I, 769.
- 45 - CZEIZEL A., REVES Z.
Major malformation of the central nervous system in Hungary.
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1970, 24, 205-222.
- 46 - ELWOOD J.H.
Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland, 1969 to 1973.
Develop. Med. Child. Neurol. 1976, 18, 512-520.
- 47 - FEDRICK J.
Anencephalus and tea drinking.
Proceedings of the Royal Society of medicine. 1974, 67, 356.
- 48 - FIELD B., KERR C.
Herbicide use and incidence of neural-tube defects.
Lancet, 1979, I, 1341-1342.
- 49 - FONTAINE G.
Fréquence de l'anencephalie et du spina bifida dans la région Nord-Pas de Calais.
Arch. Fr. Ped. 1977, 34, 684-686.
- 50 - GIRARD J, TOUDIC L, LE GOAS A, DESCOURT J.P., ALIX D, CASTEL Y.
Essai d'évaluation de la fréquence du spina bifida et de l'anencéphalie dans le Nord-Finistère.
Ouest Medical, 1973, 30, 931-933.
- 51 - GOLDSTEIN G, ARULANANTHAM K.
Neural tube defect and renal anomalies in a child with fetal alcohol syndrom.
J. Ped. 1978, 93, 636-637.
- 52 - GROSCLAUDE B.A.
Le Centre régional d'étude des malformations (problèmes posés par le dépistage, la déclaration, l'étude anatomique, et clinique des malformations congénitales).
Thèse Lyon, 1970, A.CE.M.L. Edit.
- 53 - HALPERIN L.R., WILROY R.S. (lettre)
Maternal hyperthermia and neural tube defects.
Lancet, 1978, 2, 212.
- 54 - HOLMBERG P.C.
Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy.
Lancet, 1979, 2, 177-179.

- 55 - HOROWITZ I., Mc DONALD A.D.,
Anencephaly and spina in the province of Quebec.
Can. Med. Ass. J., 1969, 100, 748-755.
- 56 - JANERICH D.T.
Epidemic waves in the prevalence of anencephaly and spina bifida
in New York State.
Teratologie 1973, 8, 253-256.
- 57 - KNOX E.G.
Anencephaly and dietary untakes.
Brit. J. Prev. Soc. Med., 1972, 26, 210-221.
- 58 - LAMBOTTE C.
Etiologie de l'anencephalie et du spina bifida.
Rev. Med. Liège, 1975, 30, 233-235.
- 59 - LAURENCE K.M., CARTER C.O.
Some environ-mental factors in the incidence of central nervous
system malformations in South Wales.
Develop. Med. Child Neurol., Suppl. 15, 1968- 83 (abstract).
- 60 - LAURENCE K.M., CARTER C.O., DAVID P. A.
Major central nervous system malformations in South Wales.
I incidence, local variations and geographical factors.
Brit. J. Pres. Soc. Med. 1968, 22, 146-160.
- 61 - LAURENCE K.M., CARTER C.O., DAVID P.A.
II Pregnancy factors, seasonal variation, and social class effects.
Brit.J.Pres. Soc. Med. 1968, 22, 212-222.
- 62 - LECK I
Causation of neural tube defects : clues form epidemiology.
Br. Med. Bull, 1974, 30, 158-163.
- 63 - LOWE C.R., ROBERT C.J., LLOYD S.
Malformation of the central nervous system and softness of local water
supply.
Brit. J. Pres. Soc. Med. 1968, 22, 146.
- 64 - MAC DONALD A.
Maternal health and congenital defects.
New Engl. J. Med., 1958, 258, 767-768.
- 65 - MAC MAHON B, YEN S
Unrecognised epidemic of anencephaly and spina bifida.
Lancet, 1971, I, 31-33.

- 66 - MILLER P., SMITH D.W., SHEPARD T.H.
Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly.
Lancet, 1978, 1, 519-520.
- 67 - NAGGAN L.
Anencephaly and spina bifida in Israël.
Pediatrics, 1971, 47, 577-578.
- 68 - RAPOLA J., SAXEN L., GRANROTH G.
Anencephaly and the sauna.
Lancet, 1978, 1, 1162-1163.
- 69 - RENWICK J.H.
Spina bifida, anencephaly and potato blight.
Lancet, 1972, 2, 967-968.
- 70 - RENWICK J.H.
Hypothesis: anencephaly and spina bifida are usually preventable by avoidance of a specific but unidentified substance present in certain potato tubers.
Brit. J. Pre. Soc. Med., 1972, 26, 67-88.
- 71 - SINGH M., SINGHI S.
Possible relationship between clomiphene and neural tube defects.
J. Pediatrics, juillet 1978, Tome 93, n° 1, p. 152.
- 72 - STEVENSON A.C., JOHNSON H.A., STEWART M.I.P., GOLDING D.R.
Congenital malformations : a report of a study of series of consecutive births in 24 centers.
Bull. W.H.O., 1966, 34, suppl. 9, 127.
- 73 - VERMA I.C.
High frequency of neural tube defects in North India.
Lancet, 1978, 1, 279.

b) facteurs génétiques

- 74 - BONAITI-PELLIE C., FEINGOLD J., BRIARD M.L., FREZAL J.
Risque de récurrence dans quelques malformations congénitales.
Arch. Fr. Ped., 1976, 33, 973-986.
- 75 - BURN J., GIBBENS D.
May spina bifida result from an X linked defect in a selection abortion mechanism ?
J. Med. Genet 1979, 16, 210-214.
- 76 - CARTER C.O., LAURENCE K.M., DAVID P.A.
The genetics of the major central nervous system malformations, based on the South Wales.
Socio-genetic investigation.
Develop. Med. Child Neurology.
Suppl. 13, 1967, 30-34.

- 77 - CREASY R.C., ALBERMANN E.D.
Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions.
J. Med. Genet. 1976, 13, 9-16.
- 78 - DESSEMOND M, BOSCHETTI R, MAMELLE N.
L'enregistrement systématique des cas de malformations.
C.R. 3^e Journées Européennes de Conseil Génétique
(Med. Hyg. Edit.), Genève, 1975, 50-57.
- 79 - FEINGOLD J, BOIS E, LALLEMANT M.
Génétique et épidémiologie du spina bifida et de l'anencephalie.
In rapport 8^e Journées Nationales de Médecine périnatale de la Baule.
Arnette, édit. Paris 1979, 167-173.
- 80 - FLYNT J.W., HAY S.
International clearinghouse for birth defects monitoring systems.
Contr. Epidem. Biostatist. 1979, 1, 44-52.
- 81 - FUHRMANN W., SEEGER W, BÖHM R.
Apparently monogenic inheritance of anencephaly and spina bifida in a kindred.
Humangenetik, 1971, 13, 241-243.
- 82 - IMAIZUMI Y.
Incidence of spina bifida and parental consanguinity in Japan.
Cong. Anom., 1977, 17, 471-478.
- 83 - JAMES W.H.
Sexes of affected cases in sibships containing two or more members with anencephaly or spina bifida.
J. Med. Genet. 1979, 16, 306-308.
- 84 - JANERICH D.T., PIPER J.
Shifting genetic patterns in anencephaly and spina bifida.
J. Med. Genet. 1978, 15, 101-105.
- 85 - LASTMANN R.
Contribution à l'étude étiologique du spina bifida cystica.
Thèse Lyon, 1970, dact. 70 pages.
- 86 - LORBER J., LEVICK K.
Incidence of spina bifida occulta in parents and in controls.
Arch. Dis. Chil. 1967, 42, 171.
- 87 - LORBER J.
"What are the chances for the second generation ?".
Link, 1971, 1, 10.

- 88 - RICHARDS Gerald I.D., Mc INTOSH H.T., SWEENIE S.
A genetic study of anencephaly and spina bifida in Glasgow.
Develop. Med. Child. Neurol. 1972, 14, 626-639.
- 89 - ROBERT J.M., DESSEMOND M.
Conduite à tenir devant la naissance d'un malformé.
Méd. Hyg. 1975, 33, 292- 296.
- 90 - ROBERT J.M., DESSEMOND M., VOTAN BONAMOUR B.
Incidence des malformations observées à la naissance en 1976 et 1977
dans la région Rhône-Alpes.
Lyon Méd., 1978, 239, 511-512.
- 91 - TOURAINE A.
L'hérédité en médecine.
Masson Edit. 1955.
- 92 - TIMSON J.
A study of the first degree relatives of the parents of spina bifida
children.
Clin. Genet. 1972, 3, 99-102.
- 93 - TUNTE W.
Fortpflanzungs fähigkeit, Heviatshäufigkeit und Zahe und Beschaffenheit
der Nachkommey bei Patienten mit Spina Bifida aperta.
Humangenetik, 1971, 13, 43.
- D) Pathogénie
- 94 - ABOULKER J.
Syringomyelie et les liquides intra-rachidiens.
Congrès d'Utrecht, 19-21 avril 1979.
Neuro- Chirurgie, suppl. au n° 1 de 1979, p. 1- 133.
- 95 - ANCEL P., LALLEMAND S.
Sur l'arrêt du développement du bourgeon caudal obtenu expérimentalement
chez l'embryon de poulet.
Arch. Physiol. Biol. Suppl. 43, 1941, 27
- 96 - ANCEL P.
Recherche expérimentale sur le spina bifida.
Arch. Anat. Micr. Morph. ext. 1946-1947, 36, 45.
- 97 - ARTZ K., DUBOIS P., BENNETT D., CONDAMINE H., BABINET C, JACOB F.
Surface antigens common to mouse cleavage embryos and primitive terato
carcinomas in culture.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1973, 70, 2988.

- 98 - ARTZ K., BENNETT D., JACOB F.
Primitive teratocarcinoma cells expressed a differentiation antigen specified by a gene at the T-locus in the mouse.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1974, 71, 811.
- 99 - BARSON A.J.
Cranio-spinal dysraphia in the chick embryo produced by tissue specific antibodies.
Develop. Med. Child. Neurol., suppl. n° 27, 1972, 17-24.
- 100 - BARSON A.J., PORTCH P.A.
Scanning electron - microscopy of dysraphic human and chick spinal cord.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. n° 32, 1974, 152 (abstract-.)
- 101 - BENNETT D., GOLDBERG E., DUNN L.C., BOYSE E.A.
Serological detection of a cell surface antigen specified by the T (brachyury) mutantgene in the house mouse.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1972, 69, 2076.
- 102 - BROWN J.M.
Normal and abnormal changes in cerebrospinal fluid and their relation to morphogenesis of the chick brain (abstract).
Teratology, 1970, 3, 199.
- 103 - BUC CARON M., GACHELIN G., HOFNUNF M., JACOB F.
Presence of a mouse embryonic antigen on human spermatozoa.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1974, 71, 173.
- 104 - CARRIER H.
L'hydrocéphalie non tumorale de l'enfant (étude anatomique de 57 cas).
Thèse Lyon, 1969.
Ass. Typ. Lyon, Edit.
- 105 - FRANCOIS Y.
Article "Céphalocordés" in Encyclopedia Universalis.
Vol. 4, 50-53.
- 106 - GARCEAU G.J.
The filum terminale syndrome.
J. Bone Jt Surg., 1953, 35, 711.
- 107 - GARDNER W.J.
Anatomic anomalies common to myelomeningocele of infancy and syringomyelia of adulthood suggest common origin :
Cleveland Clin. Quart., 1959, 26, 118-133.
- 108 - GARDNER W.J.
Hydrodynamic mechanism of syringomyelia : its relationship to myelocoele
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1965, 28, 247-259.

- 109 - GARDNER W.J.
The dysraphic states from syringomyelia to anencephaly.
(~~Excerpta~~ Medica, Amsterdam, 1973).
- 110 - GARDNER W.J.
Etiology and pathogenesis of the development of myelomeningocele.
In Myelomeningocele edited by R.L. Mc LAURIN, Academic Press,
Inc (London), 1977, 3-30.
- 111 - GILLMAN J., GILBERT C, GILLMAN T.
A preliminary report on hydrocephalus, spina bifida and other
congenital anomalies in the rat produced by trypan blue.
S. Afr. J. Med. Sci. 1948, 13, 47.
- 112 - GIRARD P.F.
De la syringomyélie de Charles P. Ollivier (d'Angers) à l'hydromélie
de W. James Gardner (de Cleveland).
Cah. Med., 1976, 1, 1719-1724.
- 113 - GIROUD A, MARTINET-GOUNELLE H.
Données quantitatives sur le taux de la vitamine A chez le rat lors
d'expériences de tératogenèse par hypervitaminose A.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1957, 39, 331-336.
- 114 - GORDON R., JACOBSON A.G.
Le modelage des tissus chez l'embryon.
Pour la Science, 1978, 1, 46-54.
- 115 - JONES P.A., LOVE J.G.
Tight filum terminale.
Arch. Surg. 1956, 73, 556.
- 116 - KÄLLEN B.
Early embryogenesis of the central nervous system with special
reference to closure defects.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 16, 1968, 44-53.
- 117 - LE MAREC B., ROUSSEY M, PISLOUX B., FAIVRE J.
Les anomalies du tube neural. Pathogénie - séméiologie.
(In rapports 8^e journées nationales de Médecine périnatale de la Baule,
Arnette Edit., Paris 1979, p. 157-166.
- 118 - LENDON R.G.
Studies ont the embryogenesis of spina bifida in the rat.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 16, 1968, 54-61.
- 119 - LENDON R.G.
The embryogenesis of trypan blue induced SBA and short tail in rat.
Develop. Med. Child. Neurol., suppl. n° 35, 1975, 3-10.
- 120 - Mc LENNAN J.E.
Teratologic inference - Analysis of structural primordial relationships
based on post natal anomaly.
In Myelomeningocele, edited by R.C. Mc LAURIN
Academic Press, inc (London), 1977, 143-170.

- 121 - MORGAGNI J.B. (traduction en anglais)
The seats and causes of diseases investigated by anatomy, 3 vol.
Benjamin Alexander, Londres, 1769.
- 122 - NANCE W.E.
Anencephaly and spina bifida. A possible example of cytoplasmic inheritance in man.
Nature, 1969, 224, 373-375.
- 123 - PADGET D.H.
Neuroschisis and human embryonic maldevelopment.
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1970, 29, 192.
- 124 - PENFIELD W., COBURN F.
Arnold-Chiari malformation and its operative treatment.
Arch. Neurol. Psychiat., 1938, 40, 328.
- 125 - PIOUS D.
Cell surfaces, genetics, and congenital malformations.
J. Pediat. 1975, 86, 162-164.
- 126 - RECKLINGHAUSEN F. von
Untersuchungen uber die Spina Bifida.
Virchow. Arch. Path. Anat., 1886, 105, 243.
- 127 - STAEHELIN L.A., HULL B.E.
Junctions between living cells.
Scient. Americ. 1978, 238, 140-152.
- 128 - WARKANY J., TACKACS E.
Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning.
J. Path. 1959, 35, 315.
- 129 - WARKANY J.
Morphogenesis of Spina Bifida:
In Myelomeningocele edited by R.L. Mc LAURIN.
Academic Press, inc. (London), 1977, 31-52.

II - CLINIQUE - TRAITEMENT - EVOLUTION

- 130 - BORDE J., MITROFANOFF P., LEFORT J.
Analyse critique du traitement des myéloméningocèles à la clinique chirurgicale infantile du C.H.U. de Rouen.
A propos de 113 cas observés en 8 ans (1967-1975)
Chirurgie, 1976, 102, 840-853.

- 131 - LAURENCE K.M.
The survival of untreated spina bifida cystica.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 11, 1966, 10-19.
- 132 - LAURENCE K.M., TEW B.J.
Follow-up of 65 survivors from the 425 cases of spina bifida born in South Wales between 1956 and 1962.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 13, 1967, 1-13.
- 133 - LEPINTRE J., PIERRE-KAHN A., RENIER D., HIRSCH J.F.
Les dysraphies en neurochirurgie pédiatrique.
Med. Inf. 1976, 83, 415-417.
- 134 - LEVEUF J.
Etudes sur le spina bifida.
Masson Edit. Paris, 1937.
- 135 - LORBER J.
Spina bifida cystica. Results of treatment of 270 consecutive cases with criteria for selection for the future.
Arch. Dis. Childh. 1972, 47, 854-873.
- 136 - MATSON D.D.
Surgical treatment of myelomeningocele.
Pediatrics, 1968, 42, 225.
- 137 - RICKHAM P.P., MAWDSLEY T.
The effect of early operation on the survival of spina bifida cystica.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. 11, 1966, 20-26.
- 138 - SINGHAL C.M., CHANDRA T., GUPTA R.L., NEGI P.D.S
A clinical study of spina bifida and its associated anomalies.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. n° 37, 1976, 167-168 (abstract).
- 139 - SMITH E.D.
Spina bifida and the total care of spinal myelomeningocele.
Thomas, Springfield, Illinois edit. 1965.
- 140 - STARK G.D., DRUMMOND M.
The spinal cord lesion in myelomeningocele.
Develop. Med. Child. Neurol. suppl. 25, 1971, 1-14.

III - PREVENTION ACTUELLE

A) Le Conseil génétique classique

- 141 - BONAÏTI-PELLIE C., SMITH C.
Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations.
J. Med. Genet., 1974, 11, 374.
- 142 - CARTER C.D., DAVID P.A., LAURENCE K.M.
A family study of major central nervous system malformations (South Wales).
J. Med. Genet. 1968, 5, 81-106.
- 143 - GARDNER R.J.M., ALEXANDER C., VEALE A.M.O.
Spina bifida occulta in the parents offspring with neural tube defect.
J. Genet. Hum. 1974, 22, 389-395.
- 144 - LAURENCE K.M., BLIGH A.S., EVANS K.T.
Vertebral and other abnormalities in parents and sibs of cases of spina bifida cystica and of anencephaly.
Develop. Med. Child. Neurol., suppl. 16, 1968, 107 (abstract).
- 145 - LAURENCE K.M.
The recurrence risk in spina bifida cystica and anencephaly.
Develop. Med. Child Neurol., suppl. 20, 1969, 23-30.
- 146 - LORBER J., LEWICK A.
Spina bifida cystica. Incidence of spina bifida occulta in parents and controls.
Arch. Dis. Child., 1967, 42, 171-173.
- 147 - MORRIS J., LAURENCE K.M.
The effectiveness of genetic counselling for neural tube malformations.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppl. n°37, 1976, 157-163.
- 148 - PENROSE L.S.
Familial data on 144 cases of anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly.
Ann. Eugen. 1946, 13, 73-97.
- 149 - ROBERT J.M.
Le Conseil génétique. Probabilités - Réalités.
Rev. Prat. 1976, 26, 447-460.
- 150 - WILLIAMSON E.M.
Incidence and family aggregation of major congenital malformation of central nervous system.
J. Med. Genet. 1965, 2, 161-172.

151 - WYNNE-DAVIES R.

Congenital vertebral anomalies : aetiology and relationship to spina bifida cystica.

J. Med. Genet. 1975, 12, 280-288.

152 - YEN S., Mac MAHON B.

Genetics of anencephaly and spina bifida.

Lancet, 1968, 2, 623-626.

B) L'échographie

153 - BOOG G.

Le diagnostic échographique des anomalies du tube neural.

In rapports 8° Journées nationales de médecine périnatale de la Baule.

Arnette Edit. Paris, 1979, p. 179-195.

154 - CAMPBELL S.

The antenatal detection of fetal abnormality by ultrasonic diagnosis. International Congress - Series n° 310.

In MOTULSKY AG, LENTZ W, Birth defects. Proceedings of the Fourth international conference. Vienne, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974, 240.

155 - CAMPBELL S, GILLIESON M.

Détection ultra-sonore des malformations de l'arc neural

Echo-tomographie en obstétrique et gynécologie.

Glaxo édit. Paris, 1975, 211-220

156 - CAMPBELL S., PRYSE-DAVIES J., COLTART T.M., SELLER M.J., SINGER J.D.

Ultrasound in the diagnosis of spina bifida.

Lancet 1975, 1, 1065-1068.

157 - CAMPBELL S, GRUNDY M., SINGER J.D.

Early antenatal diagnosis of spina bifida in a twin fetus by ultrasonic examination and alpha-protein estimation.

Lancet, 1976, 2, 676.

158 - FIELD B., KERR F.

Twinning and neural tube defects.

Lancet 1974, 2, 964-965.

159 - KITAU J., LEIGHTON P, GORDON Y.B., CHARD T.

Ultrasound in diagnosis of spina bifida.

Lancet, 1975, 1, 1336.

160 - LECK I.

Neural tube defects and twinning.

Lancet, 1974, 1, 178

161 - NASH D.F.F.

Neural tube defects and twinning.
Lancet, 1974, 1, 358.

162 - RODECK C.M., CAMPBELL S.

Early prenatal diagnosis of neural tube defects by ultra-sound
guided fetoscopy.
Lancet, 1978, 1, 1128-1129.

163 - ROSE J.S.

The ultra-sound diagnosis of fetal neural tube abnormalitis.
Ann. Radiol. 1977, 20, 19-24.

164 - WEISS R.R., FACOG, MACRI J.N., BALSAM D.

Amniography in the prenatal diagnosis of neural tube defects.
Obst. Gynecol, 1978, 53, 299-305.

C) Amniocentèse. Dosage AFP (LA)

165 - ALLAN L.D., FERGUSON-SMITH M.A., DONALD I, SWEET E.M. and GIBSON A.A.M

Amniotic fluid alpha foetoprotein in the antenatal diagnosis of spina
bifida.
Lancet, 1973, 2, 522.

166 - BOBROW M, EVANS C.J., NOBLE J., PATEL C.

Cellular contents of amniotic fluid as predictor of central nervous
system malformations.
J. Med. Genet. 1978, 15, 97-100.

167 - BROCK D.J.H., SUTCLIFFE R.G.

Alpha foetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and
spina bifida.
Lancet, 1972, 2, 197.

168 - BROCK D.T.H., SCRIMGEOUR J.B., NELSON M.M.

Amniotic fluid alphafoetoprotein measurements in the early prenatal
diagnosis of central nervous system disorders.
Clin. Genet. 1975, 7, 163-169.

169 - BROCK D.J.M

Alpha macroglobulin in the antenatal diagnosis of anencephaly and
spina bifida.
Clin. Genet. 1975, 8, 297-301.

170 - BROCK D.J.H.

Protein measurements in the early prenatal diagnosis of spina bifida.
Hum. Hered., 1976, 26, 401-408.

171 - BROCK D.J.M.

Mechanisms by which amniotic fluid alpha-fetoprotein may be increased in fetal abnormalities
Lancet, 1976, 1, 345-346.

172 - BROCK D.J.H, SCRIMGEOUR J.B.

Alpha fetoprotein assay in all amniocentesis samples.
Lancet, 1976, 1, 1404.

173 - BROCK D.J.H., OLSON J.E.

Comparison of alpha-fetoprotein and betatraceable protein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina-bifida.
Clin. Genet., 1976, 9, 385-390.

174 - BROCK D.J.M.

Review Prenatal diagnosis of neural tube defects.
Eur. J. Clin. Invest., 1977, 7, 465-472

175 - GALITZIN T., Van REGEMORTER N., RODESCH F.

Dosage de l'alpha foetoprotéine dans le liquide amniotique.
Diagnostique anténatal de certaines malformations.
J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1979, 8, 125-130.

176 - GOSDEN C.M., BROCK D.J.H.,

Morphology of rapidly adhering amniotic-fluid cells as an aid to the diagnosis of neural tube defects.
Lancet, 1977, 1, 919-922.

177 - GUIBAUD S, BONNET M., THOULON J.M., DUMONT M.

Alphafoetoprotein in amniotic fluid.
Lancet 1973, 1, 1261.

178 - GUIBAUD S, BONNET M, THOULON J.M., DUMONT M.

L'AFP dans le liquide amniotique et le sang du cordon.
Colloque INSERM sur l'AFP., 1974, 240-254.

179 - GUIBAUD S., BONNET M., THOULON J.M., JUILLIOT A., DUMONT M.

Application du dosage de l'AFP en obstétrique.
Rev. Fr. Gynec. 1974, 69, 499-503.

180 - GUIBAUD S, BONNET M, PLUMET A, THOULON J.M., DUMONT M.

Etudes des protéines du liquide amniotique par immuno-diffusion radiale.
Rev. Fr. Gyn. 1975, 70, 163-169.

181 - GUIBAUD S, BONNET M, THOULON J.M., DUMONT M., DESSEMOND M., GUIBAUD P, ROBERT J.M.

Le taux d'AFP du liquide amniotique avant 21 semaines d'aménorrhée.
Difficultés d'interprétation d'un taux élevé dans 2 observations
Colloque INSERM Prenatal diagnosis, 1976, 61, 239-244.

- 182 - HARRIS R., JENNINSON R.F., BARSON A.J., LAURENCE K.M., RUOSLAHTI E., SEPPALA M.
Comparaison of amniotic fluid and maternal serum alphafoetoprotein levels in the early antenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly.
Lancet 1974, 1, 429.
- 183 - HARROD M.J.E., FRIEDMANN J., JIMENEZ J., SANTOS RAMOS R., BYRNE J.B., DEV V.G., WEINBERG A.G.
Rapidly adhering amniotic fluid cells and prenatal diagnostic of neural tube defects.
Lancet, 1979, vol 2, n° 8133, 99
- 184 - LARGET-PIET L., DAVER A., LARGET-PIET A., DENIS A, ROUCHY R.
Détection prénatale des anomalies de la gouttière neuro-ectodermique
In rapports 8^e journées nationales de médecine périnatale de la Baule
Arnette edit. Paris, 1979, 175-177.
- 185 - LIPPMAN-HAND A., FRASER F.C., CUSHMAN BIDDLE C.J.
Indications for prenatal diagnosis in relatives of patients with neural tube defects.
Obstetr. Gynecol. 1978, 51, 72-75.
- 186 - LUET J.
Contribution à l'étude du spina bifida et de l'anencephalie et du dosage de l'alpha foeto-protéine.
Thèse Caen 1978, polycop. 274 pages.
- 187 - N.I.C.H.D. National registry for amniocentesis study group :
Mid trimester amniocentesis for prenatal diagnosis - Safety and accuracy.
JAMA 1976, 236, 1471-1476.
- 188 - SIMPSON N.E., DALLAIRE L, MILLER J.R.
Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada : report of a collaborative study.
Can. Med. Assoc. J. 1976, 115, 739-746.
- 189 - STENART C.R., MILFORD WARD A.,
Experiences in the clinical management of amniotic AFP estimations.
Develop. Med. Child Neurol. Suppl. 32, 1974, 126-130.
- 190 - SUTHERLAND G.R., BROCK D.J.H., SCRIMGEOUR J.B.
Amniotic fluid macrophages and anencephaly.
Lancet, 1973, 2, 1098-1099.
- 191 - SUTHERLAND G.R., BROCK D.J.H., SCRIMGEOUR J.B.
Amniotic fluid macrophages and the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida.
J. Med. Genet. 1975, 12, 135-137.
- 192 - VINCE J.D., Mc MANUS T.J., FERGUSON SMITH M.A., RADCLIFFE J.G
Preliminary results of prenatal screening for SBA in Glasgow.
Develop. Med. Child Neurol, suppl n° 35, 1975, 160 (abstract).

- 193 - WEISS P.A.M., PURSTNER P., LICHTENEGGER W, WINTER R.
Alpha foeto-protein content of amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies.
Obst. Gynec. 1978, 51, 582-585.
- 194 - Spina bifida. Stopping a second strike.
(from a correspondant).
Nature, 1973, 245, 123.
- 194 Bis - SMITH A.D., WALD N.J., CUCKLE H.S., STIRRAT G.M., BOBROW M.,
LAGERCRANTZ H.
Amniotic-fluid cholinesterase as a possible diagnostic test for Neural-tube-defects in early pregnancy.
Lancet, 1979, 1, 685-688.
- 194 Ter - CHUBB I.W., PILOWSKY P.M., SPRINGELL H.J., POLLARD A.C.
Acetyl-cholinest rase in human amniotic-fluid : an index of fetal neural development ?
Lancet, 1979, 1, 688-690.
- 4 - PERSPECTIVES DE PREVENTION.
- 195 - ALTHOUSE R. (lettre)
Neural tube defects.
Lancet, 1978, 1, 438.
- 196 - BENNETT M.J. (lettre)
Fetal loss after second trimester - amniocentesis in women with raised serum AFP
Lancet, 1978, 2, 987.
- 197 - BENNETT M.J., BLAU K., JOHNSON R.D., CHAMBERLAIN G.V.P.
Some problems of alpha-foeto-protein screening.
Lancet, 1978, 2, 1296-1297.
- 198 - BRERETON R.J., CUDMORE R.E., IRVING I.M., LISTER J., BUYUK PANUKCU N.
Screening for neural-tube defects
Lancet, 1978, 1, 879.
- 199 - BROCK D.J.H., BOLTON A.E. and MONAGHAN J.M.
Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-foeto protein measurement.
Lancet, 1973, 2, 923.
- 200 - BROCK D.H.J., GOSDEN C. (Lettre)
Fetal wastage as a result of an AFP screening programme
Lancet, 1978, 1, 941.
- 201 - BROCK D.J.H., BARRON L., DUNCAN P., SCRIMGEOUR J.B., WATT M.
Significance of elevated mild-trimester maternal plasma AFP values.
Lancet, 1979, 1, 1281-1282.
- 202 - BROCK D.J.H., GOSDEN C. (lettre)
Serum AFP screening and risk of amniocentesis.
Lancet, 1979, 2, 206.
- 203 - DUNELM J.
Ethical problems of screening for neural-tube defects (lettre)
Lancet, 1978, 2, 148.

- 204 - ELLISON NASH D.F. (lettre)
Neural-tube defects
Lancet, 1978, 1, 438.
- 205 - FERGUSON-SMITH M.A., MAY H.M., VINCE J.D., ROBINSON M.P., RAWLINSON H.A.,
TAIT H.A., GIBSON A.A.M., RATCLIFFE J.G.
Avoidance of anencephalic and spina bifida births by maternal serum AFP
screening.
Lancet, 1978, 1, 1330-1333.
- 206 - FERGUSON-SMITH M.A., RATCLIFFE J.G. (lettre)
Screening for neural-tube defects.
Lancet, 1978, 2, 373-374.
- 207 - GITLIN D., BOESMAN M.
Serum alpha-foetoprotein, albumin and gamma-globulin in the human
conceptus
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1826-1838.
- 208 - GORDON Y.B., KITAU M.J., LETCHWORTH A.T., GRUDZINSKAS J.G., McD USCHERWOC
M., CHARD T.
Fetal wastage as a result of an alpha-foetoprotein screening program
Lancet, 1978, 1, 677-678.
- 209 - GORDON R.R. (lettre)
Neural-tube screening
Lancet, 1978, 2, 438.
- 210 - GOULD J.
Ethical problems of screening for neural tube defects
Lancet, 1978, 2, 265.
- 211 - GUIBAUD S., BONNET M., GUIBAUD P.
Intérêt et limites du dosage de l'alpha-foetoprotéine dans le diagnosti
prénatal des malformations du système nerveux central.
(rapport aux 6ème journées européennes de conseil génétique - La BAULE
Septembre 1978 - In J. Genet-Humaine, N°4, 1979 (sous presse)
- 212 - HADDOW J.E.
Ethical problems of screening for neural-tube defects (lettre)
Lancet, 1978, 2, 506.
- 213 - HARRIS R., JENNINSON R.F., BARSON A.J., LAURENCE K.M., RUOSLAHTI E.
and SEPPALA M.
Comparaison of amniotic fluid and maternal serum alpha foetoprotein
levels in the early antenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly.
Lancet, 1974, 1, 429.
- 214 - LAURENCE K.M.
Prevention of neural-tube malformation by genetic counselling, prenatal
diagnostic, surveillance and pregnancy screening.
J. Genet. Hum, 1979, 27 (in press)
- 215 - LAYDE P.M., VON ALLMEN S.D., OAKLEY JR G.P.
Maternal serum AFP screening - a cost benefit analysis
Amer.J. Pub Health, 1979, 69, 566-573.
- 216 - LEEK A.E., RUOSS C.F., KITAU M.J., CHARD T.
Raised alphafetoprotein in maternal serum with anencephalic pregnancy
Lancet, 1973, 2, 385.

- 217 - LIGHTOWLER C.D.R.
Meningomyelocele : the price of treatment
Brit. Med. J., 1971, 2, 385.
- 218 - MILUNSKY A., ALPERT.E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects. I. Problems and pitfalls :
analysis of 2415 Cases using the alpha-foetoprotein assay
Obst. Gynec, 1976, 48, 1-5.
- 219 - MILUNSKY A., ALPERT E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects II - Analysis of false positive
and false negative alpha-foeto-protein results.
Obs. Gynec. 1976, 48, 6.12.
- 220 - NEVIN N.C.
Amniotic fluid and maternal serum AFP determination in neural tube defect
Develop. Med. Child. Neurol. Suppt 32, 1974, 122-125
- 221 - WALD N.J.,
The detection of neural tube defect by screening maternal blood
1976, PARIS.
Diagnostic prénatal - colloque I.N.S.E.R.M, 227.
- 222 - WALD N.J., CUCKLE H.S., BROCK D.J.H., POLANI P.E. (lettre)
Screening for neural tube defects
Lancet, 1978, 2, 215-217
- 223 - WALKER J.
Ethical problems of screening for neural tube defects
Lancet, 1978, 2, 374.
- 224 - U.K. COLLABORATIVE STUDY.
Maternal serum alpha foetoprotein measurement in antenatal screening
for anencephaly and spina bifida in early pregnancy
Lancet, 1977, 1, 1323.
- 224 Bis - UK COLLABORATIVE STUDY (second report)
On alpha-foetoprotein in relation to neural tube defects ; amniotic
fluid alphafoetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly
and open spina bifida in early pregnancy.
Lancet, 1979, 2, 651-661.
- 224 ter - NADLER H., SIMSON J.L.
Maternal serum AFP screening : promise not yet fulfilled;
Obstetr. and gynecol. , Sept 1979, 54, N°3, 333-334.
- 225 - FORRESTER R.M. (letter)
Ethical and social aspects of treatment of spina bifida
Lancet, 1968, 2, 1033
- 226 - FREESTON B.M.
An enquiry into the effect of a spina bifida child upon family life
Develop. Med. Child Neurol., 1971, 13, 456.
- 227 - HARE E.H., LAURENCE K.M., PAYNE H., RAWNSLEY K.
Spina bifida cystica and family stress
Brit. Med J., 1966, 2, 757.

- 228 - LAURENCE G.
Le pronostic opératoire du spina bifida et les décisions qui en découlent
Méd. Infant., 1964, 6, 337-343.
- 229 - LAURENCE K.M.
Clinical and ethical considerations on AFP estimation for early prenatal
diagnosis of neural tube malformations
Develop. Med. Child. Neurol.
Suppt N°32, 1974, 117-121
- 230 - LAURENCE K.M., BERESFORD A.
Continence, friends, marriage and children in 51 adults with S.B.A
Develop. Med. Child. Neurol. suppt N°35, 1975, 123-128.
- 231 - RICHARD G., Mc INTOSH. H.T.
Spina bifida survivors and their parents : a study of problems and services
Dev. Med. Child. Neurol. 1973, 15, 292-304.
- 232 - ROBERT J.M.
Introduction et conclusions au sujet des anomalies du tube neural
(in rapports table ronde sur ce sujet - 8ème journées nationales de
médecine périnatale de La BAULE, Arnette édit. PARIS, 1979, pp 155-156 et
207-209)
- 233 - TEW B., LAURENCE K.M.
Mothers, brothers and sisters of patients with spina bifida.
Develop. Med. Child. Neurol. Suppt 29, 1973, 69-76
- 234 - TISON-CELLIER F.
Problèmes psychologiques chez les enfants atteints d'un spina bifida
Rev. Neuropsych. Inf. 1967, 15, 708-724
- 235 - WALKER J.M., THOMAS M., RUSSELL I.T.
Spina bifida and the parents.
Develop. Med. Child Neurol. 1971, 13, 462.
- 236 - WICKES I.G. (lettre)
Ethical and social aspects of treatment of spina bifida
Lancet, 1968, 2, 677.
- 237 - ZACHARY R.B.
Ethical and social aspects of treatment
Lancet, 1968, 2, 274.
- 238 - Ethics of selective treatment of spina bifida
Report by a working-Party
Lancet, 1975, 1, 85.

[illegible]

- TABLE DES MATIERES -

Dédicaces.....	1
Introduction (Matériel d'étude, délimitation du sujet).....	25
PREMIERE PARTIE	
Données fondamentales.....	29
1.1. Embryologie Normale et Pathologique.....	31
1.2. Etiologie.....	47
1.3. Pathogénie.....	73
DEUXIEME PARTIE	
Données cliniques et évolution.....	85
2.1. Rappels.....	87
2.2. Documents originaux.....	93
TROISIEME PARTIE	
Prévention actuelle.....	137
3.1. Le conseil génétique classique.....	139
3.2. Le diagnostic anténatal.....	143
3.3. Résultats personnels.....	147
QUATRIEME PARTIE	
Perspectives de prévention.....	171
4.1. Le dosage de l'AFP dans le sérum maternel.	173
4.2. Rapport coût-bénéfice.....	177
4.3. Facteurs psychiques - Conclusions personnelles - Ethique.....	179
CONCLUSIONS.....	183
BIBLIOGRAPHIE.....	189

\$

